

JP00/05416

PCT/JPC0/05416

日本国特許庁  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

11.08.00

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出願年月日  
Date of Application:

1999年 8月11日

REC'D 03 OCT 2000

出願番号  
Application Number:

平成11年特許願第227624号

WIPO PCT

出願人  
Applicant(s):

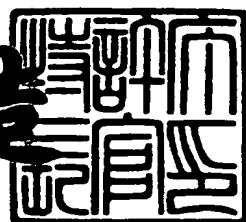
旭化成工業株式会社

PRIORITY  
DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 9月18日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3073437

【書類名】 特許願  
【整理番号】 B99051  
【提出日】 平成11年 8月11日

---

【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 G01N 21/00

【発明者】  
【住所又は居所】 静岡県富士市鮫島2番地の1 旭化成工業株式会社内  
【氏名】 北口 暢哉

【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区夜光1丁目3番1号 旭化成工業  
株式会社内

---

【氏名】 木口 昌

【特許出願人】  
【識別番号】 000000033  
【氏名又は名称】 旭化成工業株式会社  
【代表者】 山本 一元

【代理人】  
【識別番号】 100066980  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 森 哲也

【選任した代理人】  
【識別番号】 100075579

---

【弁理士】  
【氏名又は名称】 内藤 嘉昭

【選任した代理人】  
【識別番号】 100103850  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 崔 秀▲てつ▼

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 001638

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9902179

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 分析用カートリッジ及び送液制御装置

【特許請求の範囲】

【請求項1】 複数のリザーバと、これらリザーバ間を連通させるキャピラリとを有する分析用カートリッジであって、分析に使用する試薬を該分析用カートリッジ内に備えると共に、該分析用カートリッジ外部へ通じる開口部を前記リザーバに設け、気体は透過し液体は透過しないペントで該開口部を覆ったことを特徴とする分析用カートリッジ。

【請求項2】 前記ペントを、孔を有する疎水性の部材で構成したことを特徴とする請求項1記載の分析用カートリッジ。

【請求項3】 前記試薬の少なくとも一部は固体状物であることを特徴とする請求項1又は2記載の分析用カートリッジ。

【請求項4】 請求項1～3のいずれかに記載の分析用カートリッジに取り付けられ、前記キャピラリを通じての任意の前記リザーバ間の液体の送液を制御する送液制御装置であって、前記ペントを通じた気体の出入りを許容又は規制することにより、前記キャピラリを通じての前記液体の前記リザーバへの流入又は前記液体の前記リザーバからの流出を行うようになっていることを特徴とする送液制御装置。

【請求項5】 前記ペントを挟んで前記リザーバとは逆側の位置に配されるバルブを備えていて、前記ペントを通じた気体の出入りの許容又は規制を、該バルブにより行うことを特徴とする請求項4記載の送液制御装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、微量試料の分析において使用されて、分析、検出を簡便に行うことができる分析用カートリッジに関する。

【0002】

【従来の技術】

医療診断に必要な測定を患者近傍で行うベッドサイド診断用の分析（P.O.C（

point of care ) 分析) や、河川や廃棄物中の有害物質の分析を河川や廃棄物処理場等の現場で行うことや、食品の調理、収穫、輸入の各現場における汚染検査等の、分析・計測が必要とされる現場、もしくは現場の近傍で分析・計測を行うこと(以下、「POC分析等」と総称する)の重要性が注目されており、近年、このようなPOC分析等に適用される検出法や装置の開発が重要視されつつある。このようなPOC分析等には、簡便に短時間で、且つ低コストで分析が行われることが要求されており、特に、医療診断のための分析においては、分析時間の短縮や、分析に要する検体量の微量化が重要な課題であった。なぜなら、例えば血液検査においては、分析に必要な検体量が微量であれば採血量が低減でき、患者への負担が軽減されたり、自己採血による自己分析など在宅医療への応用が可能となったりするからである。また、分析に必要な検体量が微量であれば、分析に使用する試薬も微量にできるので、分析に要するコストを安価にすることも可能となる。

#### 【0003】

目視などで判定する定性分析の場合には、分析用の試薬を含浸させた試験紙に、血液、尿、汚染水などの検体を直接接触させる方法も広く行われている。しかしながら、血液中の酵素活性や被測定物質の量等を分析する血液生化学などの定量分析の場合には、定量性が求められることから、臨床現場で現在使われているものの多くは、分析装置内にセットした分析用の試薬溶液、緩衝液等と、キュベットや試験管に別途採取した検体とを、該分析装置内で混合し定量反応させて、検出装置により検出する方法が取られている。

#### 【0004】

しかし、このような方法の場合には、分析装置にセットした試薬溶液や緩衝液等は、適宜補充する必要がある。また、液こぼれ、ノズル詰まりなどのトラブルが発生する可能性があり、分析作業者、特に、医療におけるPOC分析の場合は、医師や看護婦に多大の負担がかかる。

上記問題を解決するためには、分析用カートリッジ内に必要な試薬溶液や緩衝液等が備えられていることが望ましい。その一例として、検体を入れたバッグの中に試薬等を入れた中袋を封入し、前記中袋を手で押し破ることにより、検体と

試薬等とを混合、反応させ、目視で定性的に判定する方法が、特開平8-160031号公報に開示されている。しかし、このような方法は、血液生化学などの高精度を要求される定量分析には適さない。

## 【0005】

上記のような、必要な試薬類をカートリッジ内にあらかじめ収納しておくという考え方は、特開平2-87067号公報や特開平2-88970号公報の装置構造の中にも開示されている。この場合には、試薬溶液等は小さな袋に入っており、それを破ることによりカートリッジ内に試薬溶液等を漏出させるようになっている。また、送液方法としては、遠心力による方法が採用されている。この方法では、検体量が多く、分析用の試薬溶液等も数百 $\mu$ lから数ml程度と多い場合には、前記袋への封入も容易に且つ安価にできるが、検体が数 $\mu$ l程度と微量になると、その微量の検体に見合う少量の試薬溶液等を小さな袋に封入し、且つ必要なときにその袋を破って内容物を漏出させることは極めて困難である。

## 【0006】

さらに、カートリッジ内に設けた小容器に液体試薬等を封入しておいて、突起物等で小容器の破りやすい部分（ブレイカブルシール）を破って、液体試薬等を漏出させ血液検体と混合し、定量反応させる技術も開示されている。例えば、特公平10-2790359号公報（ベーリンガーマンハイム社）のヘモグロビンA1c（HbA1c）測定用カートリッジでは、送液法として重力と毛細管力を採用し、カートリッジに封入された液体試薬をブレイカブルシールを破って漏出させ所定体積の希釀槽に導き、所定体積の毛細管中の検体と定量的に混合して、溶血後のヘモグロビン（Hb）測定とそれに続くラテックスビーズによるHbA1c測定を行っている。

## 【0007】

また、国際公開WO93/25889号公報に開示されている自動分析機用のカートリッジでは、固体試薬はカートリッジ内に封入されて、希釀液、液体試薬はカートリッジ外から供給される。そして、ブレイカブルシールを爪のような突起物で破ることにより、希釀液を固体試薬と混合して溶解し、液体試薬と共に血液検体へ混合している。

## 【0008】

このようなブレイカブルシールを用いた方法でも、前述した袋を用いた方法と同様に、封入された液体試薬が数百μlから数ml程度と多量な場合は、液体試薬の封入は容易に且つ比較的安価にできるが、検体が数μl程度の微量になると、それにともなって液体試薬が微量となるので、前記小容器へのブレイカブルシールの組み込み、液体試薬の封入、ブレイカブルシールの破り、液体試薬の漏出等はきわめて困難となる。

## 【0009】

また、液体試薬（試薬溶液）や緩衝液等をカートリッジ内に封入しておき、遠心力を利用して送液して混合、反応する技術としては、この他に、特公平4-5 3384号公報や特開平8-62225号公報などもあげられる。

以上述べたような方法においては、液体状態で試薬や緩衝液をカートリッジ内に封入しており、その封を破る構造などの液体を漏出させるための構造が必要であるので、カートリッジにはかなり複雑な構造が必要となる。また、上記の方法のほとんどは、送液法として遠心力を利用した方法を採用している。そうすると、送液方向は回転の中心から外側に向かう一方向のみとなり、また、送液の○n／○f fにおいて、回転の開始／停止を精度よく行う必要があるなど、送液及び流路設計が複雑になる。さらに、カートリッジを装着して測定する分析装置の構造も複雑かつ高価になるという問題点がある。また、いずれもキャピラリはミリメートルオーダーの太さとなり、必要となる検体量が多く、試薬量も多くなるため、分析に要するコストは安価ではなくなる。

## 【0010】

一方、カートリッジ内に、凍結乾燥した固体試薬を入れておき、カートリッジ内に封入した溶解希釀液で血液検体を希釀し、さらに該希釀検体液で前記固体試薬を溶解して、反応を行わせ分析する方法が開示されている（特表平10-501340号公報、特表平9-504732号公報等）。

この方法では、固体試薬はカートリッジ中の流路の末端に位置する、円周沿いの小部屋内におかれており、希釀された検体が各小部屋に流入して固体試薬を溶解し反応して、吸光度に変化を来すようになっている。また、送液は遠心力によ

り行われているため、送液方向は常に遠心力の働く方向、つまり、円形カートリッジの円の中心から外方へ向かう方向である。前記のように、固体試薬は流路の末端に位置しているため、検出反応は1試薬組成の1反応しか行えず、検出項目によっては、検査センターや病院の臨床検査室などで行われている、学会や官庁などで定められた推奨法による検出反応とは異なる反応及び試薬組成を採用せざるを得ない。そのため、従来の検査データとの相関が悪い場合がある。さらに、検査項目によっては、このような円形カートリッジの反応様式では分析が困難な場合も考えられる。

#### 【0011】

また、流入する液体によって前記小部屋内の空気が押し出されるが、該小部屋は流路の末端に位置しているため、空気をカートリッジ外に排出することはできず、カートリッジ内の別の場所に移動させる必要がある。そのため、前記空気は、液体が流入してくる流路の上部空間を通って出ていくように設計されている。すなわち、ごく狭い流路内を、液体と気体とが互いに逆方向に流れるという流路上の問題点を有している。

#### 【0012】

カートリッジ中に付着させた固体試薬を、検体希釈液を用いず検体である血漿そのものに溶解させて分析する方法も開示されている（日本メディフィジックス社 商品名ツインクル（登録商標）、特開平9-196920号公報（免疫項目）、特開平8-114539号公報（生化学項目）、特開平9-196739号公報（溶解液先端検知）、特開平9-138195号公報（多孔性材料の透過光測定による分析）など）。

#### 【0013】

この方法では、血漿そのものに固体試薬を溶解しながら反応を同時に行うようになっているが、血漿で極短時間に均一に固体試薬を溶解することは容易ではない。また、血漿を希釈していないため、分析を妨害する夾雑物（妨害物質）の影響を受けやすいことなどの問題もある。また、この方法では、主たる送液方法として、流路の末端から減圧吸引する方法が採用されている。すなわち、一つの流路に、流れ方向に所定間隔をあけてカートリッジ外に通じる複数の穴が設けてあ

り、その穴をカートリッジ外で開閉することにより送液を制御している。しかし、この送液方法では、液体の流れは直線状にしか制御できないという問題点がある。

## 【0014】

さらに、分析用試薬を濾紙等に含浸させ、その試薬に血液検体を毛細管力で接触させ分析する方法も実用化されている（例えば、京都第一科学社 商品名スポットケム（登録商標）、富士フィルム社 商品名ドライケム（登録商標）、ペーリンガーマンハイム社 商品名レフロトロン（登録商標）等。）。

これらのいわゆるドライケミストリーによる分析濾紙型カートリッジは、定量反応も可能で、外部から試薬溶液や緩衝液を添加する必要がないため、簡便である。しかし、必要な血液検体量が分析1項目あたり $10\mu\text{l}$ 程度と多く、濾紙等に含浸させる試薬量もそれに対応して多い。また、濾紙等に含浸した試薬に検体が接触しながら順次反応していくため、分析反応の種類に制限があり、前述した学会の定める推奨法とは異なるものもある。さらに、検体を希釈しないため、検体中の夾雑成分による悪影響を受けやすい。また、大半のものは分析1項目につき1カートリッジが必要であり、唯一、京都第一科学社のもののみ同時に複数の分析が可能だが、基本的には分析1項目づつのカートリッジを複数個連結したものであって、最大でも6項目程度しか分析できない。

## 【0015】

一方、以上述べたようなドライケミストリーを用いた方法とは異なり、微量分析を行う $\mu\text{TAS}$  (micro total analysis system) の技術が進歩してきている。 $\mu\text{TAS}$ では、血液に限らず検体量を微量にするために、10センチから数センチ角程度以下の、ガラスやシリコンの表面に溝を有するチップを用いて、その溝中に試薬溶液や検体を流して、分離、反応を行って、微量試料の分析を行っている（特開平2-245655号公報、特開平3-226666号公報、特開平8-233778号公報、Analytical Chem. 69, 2626-2630 (1997) Aclara Biosciencesなど）。この技術では、検体量、検出に必要な試薬量、検出に用いた消耗品等の廃棄物、廃液の量がいずれも少なくなる上、検出に必要な時間もおおむね短時間で済むという利点がある。

## 【0016】

本願出願人も、特願平10-181586号明細書（「混合分析装置および混合分析方法」）、特願平10-181587号明細書（「キャピラリ光熱変換分析装置」）、特願平10-167603号明細書（「分析装置」）、国際出願PCT/JP99/03158号明細書（「分析装置」）等のμTAS関係の発明を出願している（なお、これら4件は本出願時点では公開されていない）。

## 【0017】

これらの明細書に記載された技術を用いれば、血液生化学1項目を分析するのに必要な試薬溶液量は、検出時間を10秒間程度として、10nl程度、それに必要な検体量は0.1nl(100pl)程度という極微量でよい（別途、全体を送液するための緩衝液が1μl程度必要となる。また、連続的に検体を送液する場合は10分間で6nl程度の検体が必要となる）。

## 【0018】

しかしながら、現在公知となっているμTAS技術では、チップ（カートリッジ）中で分離、混合、反応、検出は行っているものの、反応に必要な試薬溶液はチップ（カートリッジ）外から供給している（前述したμTAS関係の先行技術、及びProceedings of the μTAS '98 Workshop, held in Banff, Canada, 13-16 October 1998. Editors: D.Jed Harrison and Albert van den Berg, Kluwer Academic Publishers等）。また、樹脂チップ中でのDNA分析技術が開示されている（R M McCormick et al. / Anal. Chem. Vol. 69, No. 14 (1997) 2626-2630等）。これらの技術においては、チップの外に液体試薬容器が必要となり、液体試薬の補充、チップと容器との接続部分の詰まりの除去、洗浄などメンテナンス作業が発生するので、簡便性が要求されるPOC分析には適さない。

## 【0019】

一方、検体や試薬溶液のチップ（カートリッジ）内の移動を実現するためには、移動先に至るキャピラリ（溝）の中の空気を、流路外へ排出する必要がある。その際、チップ内に液体を確実に留めるには、気体は通して液体は通さない機構を流路の端部に設けることが望ましい。そうでないと、液体がチップ外にあふれ

出てしまう恐れがある。

【0020】

このようなことを達成する技術として、チップの場合より遙に大きな液量を対象としたものでは、疎水性の小孔や疎水性膜を、液体を通さずに空気のみを通すベントとする技術が、人工透析や工場などの設備に対してすでに検討されている（例えば、人工透析装置などの血液処理装置における血液からの空気抜きは、特開昭57-17659号公報や特表平09-500809号公報等に記載されている。また、一般的の工場などで用いる薬液や水中の自動空気抜きフィルターとして、チップよりも相当大きな装置に設ける例が、特開平02-2812号公報に記載されている）。これらはいずれも、かなり大量の液体を対象としたものである。

【0021】

チップ内でのこのような空気抜きベントに用いられるものとしては、3  $\mu$ m角程度の微小な疎水性の穴（HMCV（Hydrophobic Micro Capillary Vent））が知られている（Proceedings of the  $\mu$ TAS '98 Workshop, held in Banff, Canada, 13-16 October 1998. Editors: D.Jed Harrison and Albert van den Berg, Kluwer Academic Publishers, p 307-310 Hydrophobic Microcapillary vent for pneumatic manipulation of liquid in  $\mu$ TAS, Kazuo Hosokawa, Teruo Fuji, and Isao Endo、電気学会研究会資料：化学センサシステム研究会 CS-99-1~12, p 19-22, 1999年3月16日、藤井輝夫、細川和生、Hong Jong Wook、関実、遠藤勲）。

【0022】

また、疎水性の膜を流路の端部に設ける技術も開示されている（Affymetrix社 Andersonら, Proceeding of Transducers '97. 1997 International Conference on Solid State Sensors and Actuators 2C1.02, 国際公開WO第9702357号公報、米国特許第5856174号）。この技術では、チップ外部の試薬溶液や検体をチューブでチップに接続し、チップ内に設けたダイアフラムバルブで、前記試薬溶液や前記検体を流すキャビラリを選択するようになっている。そ

して、キャピラリ内の空気を、流路端部の疎水性の膜からなるペントを通して流路外へ押し出しながら送液するようになっている。前記ペントは常に外部に開放されており、前記ペントに通じる流路の圧損や、ブレイカブルシールで圧逃げ穴をあけることによって、送液の制御を行っているため、その構造が極めて複雑となる問題点を有している。

## 【0023】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、上記のような従来技術の問題点を解決し、以下のような分析用カートリッジを提供することを目的としている。すなわち、

1)  $\mu$ TASのようなナノリットルからピコリットルオーダーの極微量の液を扱うことが可能である。

## 【0024】

- 2) 分析に必要な検体及び試薬の量が微量である。
- 3) 分析担当者による試薬の管理、保守の手間が軽減できる、又はその必要がない。
- 4) 簡便に短時間で且つ低コストで分析が可能である。
- 5) 検出反応の制限が少なく、同時に多項目の分析が可能である。そのため、学会や官庁などで定められた推奨法と同じか、又は類似の検出反応を行うことができる。

## 【0025】

- 6) 分析用カートリッジの内部の構造が単純で、安価に製造することが可能である。
- 7) 精度の高い送液を行うことができる。

また、前記のような分析用カートリッジに取り付けられて、該分析用カートリッジ内の液体の送液を高精度且つ容易に制御可能で、なおかつ安価な送液制御装置を提供することを併せて目的としている。

## 【0026】

## 【課題を解決するための手段】

前記目的を達成するため、本発明は次のような構成からなる。すなわち、本発

明に係る分析用カートリッジは、複数のリザーバと、これらリザーバ間を連通させるキャピラリとを有する分析用カートリッジであって、分析に使用する試薬を該分析用カートリッジ内に備えると共に、該分析用カートリッジ外部へ通じる開口部を前記リザーバに設け、気体は透過し液体は透過しないベントで該開口部を覆ったことを特徴とする。

## 【0027】

このような構成の分析用カートリッジは、カートリッジ内の構造が単純で安価に製造することが可能であり、また、 $\mu$ TASのように極微量の液体を扱うことが可能である。また、前記ベントからの気体の出入りを制御することにより、前記キャピラリを通じての液体の前記リザーバへの流入又は液体の前記リザーバからの流出を制御することができるので、分析用カートリッジの外部からの液体の供給や、外部への液体の取り出しを行うことなく、分析用カートリッジ内の各リザーバへの液体の流入、流出を制御できるようになる。これにより、検体以外の全ての試薬等を分析用カートリッジ内に封入した、メンテナンスの必要のないa 11-in-oneタイプの分析用カートリッジとすることが可能となる。また、前記液体の送液を高精度且つ容易に制御することができる。

## 【0028】

さらに、分析用カートリッジを上記のような構成とすれば、分析に使用する試薬の一部又は全部が該分析用カートリッジ内に備えられているので、POC分析等において、分析担当者が分析時に行う試薬の管理、保守を軽減できる（又は、その必要がない）。また、分析に必要な検体及び試薬の量を微量とすることができ、さらに、簡便に短時間で且つ低コストで分析を行うことが可能である。また、検出反応の制限が少なく、同時に多項目の分析が可能であるので、学会や官庁などで定められた推奨法と同じか、又は類似の検出反応を、POC分析等においても行うことができる。そうすれば、過去の臨床試験等で得られたデータとの比較が容易となる。さらにまた、分析作業者が所望の試薬を前記分析用カートリッジ内に封入して、所望の分析を行うこともできる。

## 【0029】

さらに、本発明に係る分析用カートリッジは、前記ベントを、孔を有する疎水

性の部材で構成することができる。

さらに、本発明に係る分析用カートリッジは、その内部に備える前記試薬の少なくとも一部を固体状物とすることができます。

このような構成とすれば、分析直前に前記分析用カートリッジ内で、固体状の前記試薬を試薬溶解液等に溶解して試薬溶液を調製できるので、液体状の試薬が封入されている場合と比べて、運搬時や保管時等に前記分析用カートリッジから試薬が漏れる可能性が低く、また、試薬の品質が劣化しにくい。

【0030】

また、試薬を封入した分析用カートリッジを製品とすることができますので、所望の試薬が封入された分析用カートリッジを購入すれば、分析作業者が試薬を分析用カートリッジに封入する作業を全く行うことなく、所望の分析を行うことができる。

さらに、本発明に係る送液制御装置は、前記のような分析用カートリッジに取り付けられて、前記キャピラリを通じての任意の前記リザーバ間の液体の送液を制御する送液制御装置であって、前記ベントを通じた気体の出入りを許容又は規制することにより、前記キャピラリを通じての前記液体の前記リザーバへの流入又は前記液体の前記リザーバからの流出を行うようになっていることを特徴とする。

【0031】

このような構成から、該送液制御装置は、前記分析用カートリッジ内の検体、試薬溶液等の液体の送液を、高精度に制御することが可能であり、なおかつ、安価に製造することができる。

さらに、本発明に係る送液制御装置は、前記ベントを挟んで前記リザーバとは逆側の位置に配されるバルブを備えていて、前記ベントを通じた気体の出入りの許容又は規制を、該バルブにより行う構成とすることができる。

【0032】

なお、この送液制御装置は、分析のための検出装置と一体となっていてもよいし、独立していてもよい。

【0033】

## 【発明の実施の形態】

本発明に係る分析用カートリッジ及び送液制御装置の実施の形態を、図面を参照しながら詳細に説明する。ただし、本発明は本実施形態に限定されるものではない。

図1及び図2は、本発明の第一の実施形態の分析用カートリッジ1（臨床診断の生化学項目を測定用）を示す図である。図1は分析用カートリッジ1の流路パターンを示したものであり、分析用カートリッジ1を構成する平板状部材100の溝を有していない面の側から見た図である。また、図2は分析用カートリッジ1のリザーバ部分の部分縦断面図である。なお、図2は、各種リザーバのうち試薬リザーバ111aを代表例として示したものである。

## 【0034】

分析用カートリッジ1は、PMMA等の有機ポリマー、シリコン、ガラス等から選択される材料で形成された平板状部材100を有し、この平板状部材100にはその表裏両面を貫通する多数の貫通孔101～108、110～122cが形成されると共に、平板状部材100の裏面には数μm～数mmの幅及び深さの多数の溝（図1では線で示す）が形成されている。

## 【0035】

すなわち、図1左側のやや上方位置に比較的大径の貫通孔101が形成され、その貫通孔101の図1下方に同じく比較的大径の貫通孔102が形成されていて、それら貫通孔101及び102を結ぶように溝が形成されている。

また、図1の略中央のやや上方位置には、中程度の直径を有する貫通孔103が形成され、貫通孔103の図1下方に同じく中程度の直径を有する貫通孔104が、貫通孔103の図1右側に同じく中程度の直径を有する貫通孔105が、貫通孔105の図1下方に同じく中程度の直径を有する貫通孔106が、貫通孔106の図1右側に同じく中程度の直径を有する貫通孔107が、それぞれ形成されていて、貫通孔103及び104を結ぶように溝が形成され、貫通孔105及び106を結ぶように溝が形成されている。

## 【0036】

そして、貫通孔102の図1右側には、中程度の直径を有する貫通孔108が

形成され、その貫通孔108の図1右側であって貫通孔103の図1下方に、他の溝より幅広の幅広溝109が形成されていて、その幅広溝109と貫通孔103との間、並びに幅広溝109と貫通孔108との間を、それぞれ個別に結ぶように溝が形成されているとともに、幅広溝109と貫通孔106、107との間は、途中で分岐した溝によって結ばれている。

## 【0037】

さらに、幅広溝109の図1下方には、小径の貫通孔110が形成され、その幅広溝109及び貫通孔110を結ぶように溝が形成されている。そして、貫通孔110から図1下方に延びる短い溝が形成され、その短い溝に、貫通孔102から図1下方に延びてさらに図1右方に折れ曲がった溝が結合している。

そして、平板状部材100の図1下側部分には、図1上下方向に複数段、図1横方向に複数列の、多数の貫通孔が形成されている。図1においては、例として、上下方向に3段、横方向に12列の、計36個の貫通孔111a, 111b, 111c, 112a, …, 122a, 122b, 122cが形成されているものを示している。

## 【0038】

これら貫通孔111a～122cは、貫通孔110よりもさらに小径の貫通孔であって、各列の三つの貫通孔(111a, 111b, 111c等)が1つのグループとなっていて、各グループの構成は同様になっている。

そして、貫通孔110の上記図1下方に延びる短い溝が、多数束に分岐していて、その分岐したそれぞれの溝は、上記三つの貫通孔(111a, 111b, 111c等)からなる各グループの図1左方側を図1下方に向かって延びて、1段目の貫通孔111a, 112a, …, 122aと2段目の貫通孔111b, 112b, …, 122bとの間、並びに、2段目の貫通孔111b, 112b, …, 122bと3段目の貫通孔111c, 112c, …, 122cとの間において、それぞれコ字状に折れ曲がるとともに、さらに、回り込むようにして3段目の貫通孔111c, 112c, …, 122cに図1下側から結合している。なお、前記コ字状に折れ曲がった溝は、検体と試薬との混合、反応に必要な時間だけ液体が流れることのできる長さがあれば、直線状の溝、曲線状の溝等であっても差し

支えない。

【0039】

また、上記グループの1段目の貫通孔111a, 112a, …, 122a及び2段目の貫通孔111b, 112b, …, 122bは、それぞれから図1左方に延びる溝を介して、各グループの図1左側を図1上下方向に延びる溝に結合されている。

なお、上記貫通孔101～108, 110～122cの直径は、平板状部材100の表面側と裏面側とで異なっていて（つまり、テーパ状の貫通孔であって）も構わないし、あるいは同じであっても構わない。また、各貫通孔101～108, 110～122cは、平板状部材100にドリルやレーザー等を利用して後から加工してもよいし、平板状部材100が樹脂製の場合には平板状部材100を形成するための型に予め貫通孔101～108, 110～122c形成用の突起を設けておいて、平板状部材100と同時に形成するようにしてもよい。

【0040】

一方、平板状部材100の上記のような溝が形成された裏面側には、図2に示すように平板状のカバーシート130が張りつけられていて、これにより、上記溝はキャピラリ150となっている。また、上記貫通孔101～108, 110～122cは、平板状部材100表面側にその平板状部材100外部に通じる開口部を有し、検体、試薬、廃液等の液体を収容可能なリザーバとなる。なお、貫通孔の特定に使用した符号101～108, 110～122cは、説明及び図示の都合上、これ以降は、そのままリザーバの符号としても用いることとする。

【0041】

そして、平板状部材100の表面側には、図2に示すように、液体は透過しないが気体（特に、空気）は透過する膜140（例えば、PTFE多孔性膜）が張りつけられており、これにより、各リザーバ102, 104, 106, 108, 110～122cの開口部を覆うベント141を形成している。

次に、各リザーバ101～108, 110～122c及び幅広溝109の用途について、簡単に説明する（詳細は後述する）。

【0042】

リザーバ101及び102は試薬溶解液用（以降は、試薬溶解液落とし込みリザーバ101、試薬溶解液リザーバ102と記す）、リザーバ103及び104は検体希釈液用（以降は、検体希釈液落とし込みリザーバ103、検体希釈液リザーバ104と記す）、また、リザーバ105及び106は標準液用である（以降は、標準液落とし込みリザーバ105、標準液リザーバ106と記す）。

#### 【0043】

また、リザーバ107は検体用（以降は、検体リザーバ107と記す）、幅広溝109は、検体及び標準液の計量用（以降は、計量槽109と記す）、リザーバ108は計量槽109の廃液用（以降は、廃液リザーバ108と記す）、リザーバ110は検体希釈液による検体の希釈用（以降は、希釈混合槽110と記す）である。

#### 【0044】

さらに、平板状部材100の図1下側部分の計36個のリザーバ111a, 111b, 111c, …, 122cは、上2段の24個のリザーバが試薬用（以降は、試薬リザーバ111a～122a, 111b～122bと記す）で、最下段の12個のリザーバが廃液用（以降は、廃液リザーバ111c～122cと記す）であって、定量反応ゾーン125を形成している。

#### 【0045】

次に、試薬の分析用カートリッジ1への封入形態としては、図2に示すようにリザーバ内に固体状の試薬160が固着されている形態と、図3に示すように液体試薬302が封入されたピローパック300が、該ピローパック300を破るためにピン301と共に装着されている形態とがある。なお、図3は、平板状部材100に装着されたピローパック300が、平板状部材100の外部からビス頓303で押されることにより、ピローパック300内のピン301で平板状部材100の外部で破られ、試薬溶解液落とし込みリザーバ101及びキャピラリ150に液体試薬302が流し込まれる様子を説明する図である。

#### 【0046】

試薬溶解液や検体希釈液など、比較的大容量必要な液体試薬（数十から数百、ときに数千μlになるような液）は、このようなピローパック300に封入され

て、分析用カートリッジ1内に装着される。

固体状の試薬160が固着されている場合は、ピローパック300が破られて供給される試薬溶解液で前記固体状の試薬160が溶解されて、分析用カートリッジ内で試薬溶液が調製されるようになっている。

#### 【0047】

ピローパック300を使用して試薬溶液等をリザーバに装入する場合は、所望の濃度の試薬溶液やバッファーをピローパック300に仕込めばよい。また、固体状の試薬160を溶解して、所望の濃度の試薬溶液を分析用カートリッジ1内で調製するためには、リザーバが、所定の許容振れ幅をもった所定の容積を持つ必要がある。血液生化学検査の場合は、溶解後の試薬濃度の振れ幅は、CV値(標準偏差を平均値で割った値)で2%程度以下であることが好ましい。このため、リザーバの成形、製造精度、及びカバーシート130やペント用の膜140の張り合わせの加工精度が重要となる。ただし、これら成形、製造精度及び加工精度のばらつきにより、本実施形態の溝やリザーバにおいては、前記CV値は5%程度となることもあるので、標準液を使用して各分析用カートリッジを検定することが好ましい。

#### 【0048】

また、図2では、固体状の試薬160はペント用の膜140に固着されている例を示しているが、キャピラリ150やペント用の膜140の全面が試薬で塞がれない限り、リザーバ111aの壁に固体状の試薬が固着されていてもよい。もちろん、ペント用の膜140とリザーバ111aの壁の両方に固着されていてもよい。

#### 【0049】

図4は、内側に固体状の試薬160を固着したペント用の膜140(例えば、PTFE多孔性膜)を、有機ポリマーを射出成形して製造した、リザーバを構成する貫通孔111a, 111b, 111c, …, 122c(図4では便宜上、一部の貫通孔のみを図示している)を有する平板状部材100に張り合わせる工程を説明する図であり、そして、図5は完成した分析用カートリッジ1の外観を示す斜視図である。

## 【0050】

図4に示すように、固体状の試薬160は、ベント用の膜140上の、貫通孔111a, 111b, 111c, …, 122cの位置に相対する位置に、点状に固着されており、平板状部材100と張り合わせることにより、固体状の試薬160は、各リザーバ111a, 111b, 111c, …, 122c内に封入される。

## 【0051】

カバーシート130が張り合わされた平板状部材100には、液体の出入り口としては、血漿分離濾過膜が装備された検体の入口500が有るだけで、ピローパック300に入った試薬溶解液や検体希釈液、及び他の試薬はすべて分析用カートリッジ1内に封入されている。

本実施形態の分析用カートリッジ1のキャピラリ内の液体の送液は、該分析用カートリッジ1に取り付けられた送液制御装置によって、ベント141を利用して行われる。送液制御装置は、ベント141を通じた気体の出入りを許容又は規制する図示しないバルブを備えている。そして、該バルブは、ベント141を挟んでリザーバとは逆側の位置に配されて、該ベント141を覆って気密性高く分析用カートリッジ1に密着される図示しないカップラーと、図示しない空気加圧ポンプと、の間に位置している。なお、前記バルブはカップラー内に備えられていてもよい。

## 【0052】

すなわち、前記送液制御装置は、前記バルブを開けてベント141からの気体の出入りを許容することにより、リザーバへの液体の流入を可能とし、また、前記バルブを閉じてベント141からの気体の出入りを規制することにより、リザーバへの液体の流入を規制する送液制御機構を備えている。

ベント141を通じた気体の出入りの許容は、カップラーを分析用カートリッジ1から分離して、ベント141を直接外部に開放しても可能であるし、カップラーを分析用カートリッジ1に密着したまま、バルブを三方バルブにして、バルブの切り替えによって外部に開放してもよい。さらに、空気加圧ポンプの代わりに減圧ポンプを用いて、カップラー内を陰圧にしてもよい。さらにまた、液体の

送り出し側を加圧し、且つ受入れ側を減圧にしてもよい。

【0053】

また、ベント141を通じた気体の出入りの規制は、カップラーを分析用カートリッジ1に密着させ、前記バルブを閉とするか、空気加圧ポンプを停止させることによって行うことができる。

なお、ベント141を通じた気体の出入りの許容又は規制を、上記のようなバルブを用いずに行う形式の送液制御装置で行ってもよい。

【0054】

そのような送液制御装置としては、例えば、空気加圧ポンプに連結しているチューブ等を装着すると開状態となり、取り外すと閉状態となるカップラーをベントのリザーバとは逆側に装着し、チューブ等の着脱によりベントを通じた気体の出入りの許容又は規制を制御する形態の送液制御装置があげられる。

図6は、図1の平板状部材100における、カップラーを装着する位置の一例を示したものである。図6に示すように、試薬溶解液落とし込みリザーバ101、検体希釀液落とし込みリザーバ103、標準液落とし込みリザーバ104以外の全てのリザーバには、カップラーが装着されている。なお、試薬リザーバ及び廃液リザーバについては、全試薬リザーバ111a, 112a, 113a, …, 122a, 111b, 112b, 113b, …, 122bを覆うように一つのカップラーが装着されており、また、全廃液リザーバ111c, 112c, 113c, …, 122cを覆うように一つのカップラーが装着されている。また、図6の例では、送液を電気浸透流によって行うための電極と配線、及び分析用カートリッジ1のロット毎の検定値や測定項目情報等を記録したバーコードも併せて記してある。

【0055】

次に、図1及び3を用いて液体の動きを説明する。まず、図3のように、試薬溶解液の入ったピローパック300をピストン303で押しながら破り、試薬溶解液を、試薬溶解液落とし込みリザーバ101を経由して試薬溶解液リザーバ102に装入する。このとき、試薬溶解液リザーバ102に装着したカップラーに連結するバルブは開とし、他のバルブは全て閉としておく。ピローパック300

内の液量は、試薬溶解液リザーバ102と試薬溶解液落とし込みリザーバ101とを合わせた容量を十分上回ることが必要である。

## 【0056】

同様にして、検体希釈液の入ったピローパック300から検体希釈液落とし込みリザーバ103を経由して、検体希釈液リザーバ104に装入する。

必要ならば、所定濃度の検出対象物が溶解している標準液（ポジティブコントロール）を、ピローパックから標準液落とし込みリザーバ105を経由して標準液リザーバ106に装入して、補正を行えるようにしておく。標準液は、検体と同一の計量槽109及び希釈混合槽110を用いて希釈する。分析用カートリッジ毎に標準液で検定することにより、分析用カートリッジの成形精度や、分析用カートリッジの加工精度のばらつきを補正でき、精度の高い分析を行うことが可能となる。

## 【0057】

定量反応ゾーン125（もちろん定性でも可能）の試薬リザーバ111a～122a, 111b～122bには、各々の測定に適した異なる組成の固体状の試薬160が固着されている。固体状の試薬160の入った試薬リザーバ111a～122a, 111b～122bのバルブを開とし、試薬溶解液リザーバ102を図示しない空気加圧ポンプによって加圧し、その他のリザーバのバルブを閉とすれば、試薬溶解液は各試薬リザーバ111a～122a, 111b～122bに流れ込み、固体状の試薬160を溶解する。ベント141の性能が所定のものであれば、各試薬リザーバ111a～122a, 111b～122b内の空気はベント141を通じて分析用カートリッジ1外に排出され、該試薬リザーバ111a～122a, 111b～122bが液体で満たされれば、その試薬リザーバ111a～122a, 111b～122bへの送液は停止される。すなわち、各固体状の試薬160は試薬リザーバの容積分の試薬溶解液で溶解され、所定濃度の試薬溶液となる。

## 【0058】

全血検体を血漿分離濾過膜（フィルター）に通しながら検体リザーバ107に

装入する。すると、血球は濾過されて（血小板は残存することがある）血漿となり、検体リザーバ107に溜められる。検体リザーバ107の血漿検体を計量槽109に送り込むときは、廃液リザーバ108のバルブのみを開とし、他のバルブは全て閉とする。そして、検体リザーバ107を前記空気加圧ポンプによって加圧すれば、検体リザーバ107の血漿検体は、所定容積の計量槽109を通りて廃液リザーバ108へ流れる。計量槽109が血漿検体で十分置換された時点で、廃液リザーバ108のバルブを閉とすれば、血漿検体の送液は停止される。検体リザーバ107の加圧を停止しバルブを閉として、次いで、希釀液リザーバ104を前記空気加圧ポンプによって加圧し、希釀混合槽110のバルブを開とすれば、計量槽109内の血漿検体は、希釀液リザーバ104からの希釀液で希釀されつつ希釀混合槽110へ流れ込む。

#### 【0059】

なお、リザーバが液体で満たされた後には、バルブを閉とし空気加圧ポンプによる加圧を停止するが、ペントからの空気の排出がなくなったことを検出する等の手段により、自動的にバルブを閉とするようなシステムを採用してもよい。そうすれば、リザーバが液体で満たされるとすぐに、空気加圧ポンプによる加圧が停止されるので、ペントへの負荷が低減される。

#### 【0060】

希釀混合槽110は2連以上にして、上述の方法で順次移していくことで、混合効率を上げることができるとし、あるいは、2連の希釀混合槽で液を往復させる（行ったり来たりさせる）ことにより混合効率を上げることもできる。希釀倍率は、希釀混合槽110の容量と、計量槽109の容量とで一義的に決定する。

この容量は、分析用カートリッジ1の加工組立ロット毎に、分析用カートリッジ1を抜き取り検査して検定しておくことが好ましい。かかる検定情報は分析用カートリッジ1に、バーコードや磁気テープで記録され、測定時にその情報を分析装置が自動的に読み取り分析値を計算する、というシステムが好ましい。

#### 【0061】

こうして得られた所定の倍率で希釀された血漿検体と、所定濃度の試薬溶液とを反応させれば、定量反応や定性反応等の分析のための反応が、容易に分析用カ

ートリッジ1内で行うことができる。

図1では、例えば、試薬リザーバ111a, 111b中の試薬溶液と希釈された検体とが順次反応していき、廃液リザーバ111cに流れ込む途中に、検出部126(図1の例では熱レンズによる検出)で測定が行われる。試薬リザーバ112a, 112b、廃液リザーバ112cは、別の測定項目の分析用であり、試薬リザーバ122a, 122b、廃液リザーバ122cは、さらに別の測定項目の分析用である。図には符号を付していないが、他の定量反応ゾーン125のリザーバも同様である。

#### 【0062】

分析用カートリッジ1内の混合は、後述するような、試薬溶液と希釈検体とを所定の流量比で連続的に混合して、容積的な秤量をすることなく反応に適した混合比率を実現する流量比制御方式を採用することができる。また、計量槽で計り取る方法で各試薬溶液を秤取し、混合して、定量反応を行わせることもできる。

キャピラリを通じての任意のリザーバ間の液体の送液方法については、上述のような吸排気ポンプによる方法、あるいは、後述するような電気浸透流による方法、さらには、ピストン様の部材で分析用カートリッジ内の液体を隔壁を介して外部から押す又は引くことによる方法、マイクロアクチュエーターとダイアフラムと逆止弁などの組み合わせによるマイクロポンプ等による方法のいずれか、またはその組み合わせを用いることができる。

#### 【0063】

マイクロポンプの例は、例えば前述したProceedings of the  $\mu$ TAS '98 Workshop, held in Banff, Canada, 13-16 October 1998. Editors: D.Jed Harris on and Albert van den Berg, Kluwer Academic Publishers等に記載されている。

以上述べてきたのは、外部に開放したリザーバ(ペント)と、空気圧で加圧されたリザーバ(ペント)との間の差圧による送液の例であるが、ポンプで減圧状態になったリザーバ(ペント)と、外部に開放されたリザーバ(ペント)との間の差圧で送液を行ってもよい。この場合は、液体を受け入れる側のリザーバ(ペント)が減圧となり、液体を送り出す側のリザーバ(ペント)が外部開放となる

。さらに、ポンプで減圧状態になったリザーバ（ベント）と、空気圧で加圧されたリザーバ（ベント）との間の差圧で送液を行うことも可能である。また、加圧の程度の異なるリザーバ間での送液や、減圧の程度の異なるリザーバ間での送液も可能である。

#### 【0064】

##### （分析用カートリッジの詳細な説明）

本実施形態の分析用カートリッジ1は、前述のように、その表面に液体が流れれる溝が形成された平板状部材100と、カバーシート130とから構成されている。そして、該平板状部材100の前記溝を内側にして、カバーシート130と張り合わせることにより、キャビラリ150を形成して分析用カートリッジ1とする。

#### 【0065】

このような平板状部材100は、シリコン、ガラス等の無機材料や有機ポリマーで作製することができる。シリコンやガラスの場合は、ガラス、石英もしくはSi基板に、エッティング保護膜（Cr等）を真空蒸着等の方法で数千オングストロームの厚さに製膜し、その上にパターニングレジストをスピナーを用いて塗布する。その後、フォトリソ用マスクを用いて、紫外光にてレジストを露光し、続いて現像（未硬化部分を溶剤で除去）して所望の形状にパターニングする。次に、パターニングされたレジストをエッティングマスクとして、エッティング保護膜をフェリシアン化カリウム水溶液等で溶解除去しパターニングする。続いて、パターニングされたレジスト及びエッティング保護膜をマスクとして、基板を例えば弗酸水溶液にてエッティングして溝を形成する。その後、レジストおよび保護膜をエッティング除去する。また、上記基板とは別に、超音波加工等の方法で貫通孔を開けたガラス等の基板を準備する。最後に、溝加工された基板と貫通孔を開けられた基板とを、溝を内側にして合わせ、例えば、真空炉中にて加熱（ガラス基板同士の場合には、600℃程度に数時間加熱）した後、自然冷却することで融着し作ることができる。

#### 【0066】

平板状部材100を、特開平6-283830号公報の回路基板を製造する方

法に基づいて製造することも可能である。この方法においてガラス基板を使用する場合は、ガラス基板上にレジストパターンを形成してサンド・プラスト法でガラス基板を加工する方法が用いられる。飛来する粒子の方向が厚いレジストにより垂直方向にそろうため、通常の薄いレジストに比べてシャープな加工が可能で、高アスペクト比の溝を作ることができる。また、ガラスや樹脂基板上に感光性レジストを塗布し、溝以外の部分を露光した後、未硬化部分を除去して、溝の形状のレジストパターンを基板上に形成する手法も可能である。

#### 【0067】

有機ポリマーを用いて平板状部材100を作成する場合において、光学的検出を行う場合は、検出に用いられる波長の光に対して透明性を有する樹脂を使用する必要がある。例えば、光熱変換検出法による検出の場合は、ASTM D1003の方法で測定される樹脂の光線透過率が80%以上、好ましくは90%以上のものが望ましい。また、吸光度法、化学発光法、蛍光法による検出の場合も同様に、光線透過率が80%以上、好ましくは90%以上のものが望ましい。なお、それぞれの方法において使用できる励起用及び検出用のレーザの波長は、光熱変換検出法では400～800nm、好ましくは600～800nmの波長範囲である。そして、吸光度法による検出の場合は、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>－パーオキシターゼ系を例にとると500～800nmの波長範囲、化学発光法による検出の場合は、400～600nmの波長範囲、蛍光法による検出の場合は、480～700nmの波長範囲が一般的である。

#### 【0068】

また、光熱変換検出法を用いる場合は、樹脂の微小吸収によって樹脂内にも熱レンズが形成され、バックグラウンドの原因となるため、樹脂による光の吸収率は、樹脂内の全光路長で、励起光及びプローブ光の5%以下、好ましくは1%以下、さらに望ましくは0.5%以下がより好ましい。

また、溝を有する平板状部材100に用いられる有機ポリマーの材質の選択において、成形加工性も重要な要素である。成形加工性の面から良好に使用できるのは、一般の溶融加工可能な熱可塑性樹脂や、UV硬化によって得られた樹脂があげられる。なお、表面に溝を有する平板状部材100を大量に、且つ安価に成

形加工できる点で、前者が良好である。その中でも、非結晶性熱可塑性樹脂、非結晶性樹脂が主成分の熱可塑性ポリマーアロイ、あるいは結晶化度が低い一部の結晶性熱可塑性樹脂が良好である。特に良好に使用できるのは、具体的には、ポリスチレン、スチレン-アクリロニトリル共重合体等のスチレン系樹脂、ポリメチルメタクリレート(PMMA)、メチルメタクリレート-スチレン共重合体等のメタクリル樹脂、ポリカーボネート(PC)、ポリスルホン(PS)、ポリエーテルスルホン、ポリエーテルイミド、ポリアリレート、ポリメチルベンテン等である。

#### 【0069】

また、1, 3-シクロヘキサジエン系重合体も好適に用いられる。1, 3-シクロヘキサジエン系重合体は、ホモポリマーを使用することも可能であるが、共重合体を使用することもできる。この共重合体としては、1, 3-ブタジエン、イソブレン、1, 3-ペンタジエン、1, 3-ヘキサジエン等の鎖状共役ジエン系モノマー、スチレン、 $\alpha$ -メチルスチレン、 $\alpha$ -メチルスチレン、1, 3-ジメチルスチレン、ビニルナフタレン、ビニルスチレン等のビニル芳香族系モノマー、メタクリル酸メチル、アクリル酸メチル、アクリロニトリル、メチルビニルケトン、 $\alpha$ -シアノアクリル酸メチル等の極性ビニルモノマー若しくはエチレンオキシド、プロピレンオキシド、環状ラクトン、環状ラクタム、環状シロキサン等の極性モノマー、またはエチレン、 $\alpha$ -オレフィン系モノマーとの共重合体があげられる。共重合比は、重量比で1, 3-シクロヘキサジエンモノマー/コモノマー=75/25~100/0が好ましい。光透過性の高いシクロヘキサジエン系ポリマーについては、特願平9-277045号明細書中に詳細に記述されている。該ポリマーは、200nm以上の波長の吸収はほとんどなく、また、非晶性のC-Hポリマーなので、短波長の光源による検出も可能である。

#### 【0070】

表面に溝を有する有機ポリマー製の平板状部材は、モノマー、マクロモノマーの型内でのUV硬化や熱硬化、熱可塑性樹脂の溶融加工や塑性加工、表面に溝のない平板状部材からの切削加工やレーザー等によるエッチング加工等の方法により製造できる。良好に使用できる成形加工法は、表面に溝を有する平板状部材を

大量に且つ安価に成形加工できることから、熱可塑性樹脂の溶融加工や塑性加工である。さらに良好に使用できるのは、金型を用いた熱可塑性樹脂の射出成形法及び／又は圧縮成形法、エンボス成形法である。特に、樹脂の金型キャビティへの充填工程中に、金型に接する樹脂表面の固化温度を低下させつつ射出成形する射出成形法（特開平10-128783号公報、特願平10-46665号明細書、特願平10-50719号明細書）は、成形精度の高い微細な溝を有する有機ポリマー製の平板状部材を生産性良く製造することができるので、特に好ましい成形方法と言える。この射出成形方法の具体例としては、キャビティ内に炭酸ガスを満たしておき射出成形する方法があげられる。この場合の炭酸ガスの圧力は、10 MPa以下が好ましい。

#### 【0071】

また、成形直前に高周波誘導加熱で金型表面を加熱して成形する射出成形方法（特公昭62-58287号公報、米国特許第4439492号等に記載）や、成形直前に輻射加熱で金型表面を加熱して成形する射出成形方法（成形加工シンポジア'95、241<1995>、成形加工'96、69<1996>、合成樹脂、42巻（1）、48<1992>等に記載）などのような、金型表面を加熱して成形する射出成形方法も、好ましい成形方法である。つまり、前記成形方法は、金型温度を低く設定し、高周波誘導加熱やハロゲンランプ等の熱源により、成形直前に金型表面だけを選択的に加熱して、型表面転写性と成形サイクルとの両立をはかれる成形方法であるからである。

#### 【0072】

平板状部材の成形用の金型としては、鉄又は鉄を主成分とする鋼材、アルミニウム、又はアルミニウムを主成分とする合金、亜鉛合金、ペリリウム—銅合金等の、一般に合成樹脂の成形に使用されている金属からなる金型が良好に使用できる。

金型作製方法の1つの例をあげる。まず、金属、プラスチック、シリコン又はガラス等の材料から、切削加工やエッティング加工、又は紫外線硬化樹脂のフォトリソグラフィ加工等の方法により、目的とする微細な溝を有する平板状部材の表面形状を有する母型を作成する。そして、この母型からニッケル等の電気化学的

鋳造法により金型が作製される。

【0073】

また、前述の特開平6-283830号公報のレジストパターンを形成する方法を用いて、金型を作ることも可能である。金属基板にレジストパターンを形成した後、レジストの無い部分を金属メッキで埋める。そして、レジストを除去して、基板表面に微細なパターンを施した金属板を形成する。この金属板を金型にして、樹脂や焼結ガラスなどの加工を行うことが可能である。

【0074】

また、溝を有する有機ポリマー製の平板状部材から構成される分析用カートリッジは、ポリエチレングリコールのグラフト重合などにより、その溝の内面に蛋白吸着防止処理を施したものでもよい。また、後述する電気浸透流を送液手段として使用する場合は、安定した電気浸透流を発生させるための表面処理を行ったものでもよい。

【0075】

本実施形態の分析用カートリッジ1は、平板状部材100とカバーシート130とを、超音波融着、熱融着、ホットメルト接着剤やUV接着剤等の接着剤による接着、粘着剤による粘着、直接または薄い弹性シートを介しての圧接等の方法で、前記溝を内側にして張り合わせて作られる。

カバーシート130の材料は、平板状部材100に用いられる材料の中から選ぶことができる。同じ材料でもよいし、異なる材料であってもよい。その厚さは、光学的検出に悪影響を与えるなければ特に限定されるものではないが、0.05～数mm程度が好ましい。

【0076】

また、本実施形態の分析用カートリッジ1の構成は、生産性の点から、表面に溝を有する平板状部材100と、カバーシート130とを、前記溝を内側にして張り合わせた構成であることが好ましいが、貫通溝を有する平板状部材を2枚のカバーシートで挟んで溝を形成させた3枚構成としてもよい。

このカバーシートには、リザーバ用の貫通孔があいていてもよいし、平板状部材100から突起する形で円筒形又は矩形のリザーバ（廃液用を含む）が備えら

れていてもよい。この突起リザーバの大きさは特に限定されるものではないが、高さ1～数mm、径1～数mm程度が好ましい。溝を有する平板状部材やカバーシートが数mm程度の厚みを有する場合、前記貫通孔がリザーバを兼ねることも可能である。

## 【0077】

本実施形態においては、平板状部材100の表面に備えられた溝の断面形状は、四角形、三角形等の多角形の形状、半円形、半楕円形等、特に制限されない。また、平板状部材100が、何種類かの異なった形状の溝を組み合わせてなる流路を表面に有していてもよい。溝の上面（開口部）の幅は、溝の下面（底）の幅と同じであるか、又は、広くてもよい。なお、溝断面形状は四角形が最も好ましい。

## 【0078】

この溝は、あまり小さすぎると、微粒子が混入した場合や血球などによる目詰まりの原因となる。また、あまり大きすぎると、二つの液体が合流して混合する際の、拡散による混合の効率が低下する。そのため、溝の幅が1～500μm、深さが0.1～1000μm、断面積が1～250000μm<sup>2</sup>であることが好ましい。より好ましくは、幅が2～300μm、深さが1～200μm、断面積が2～60000μm<sup>2</sup>である。

## 【0079】

平板状部材100は、その表面に有する溝の寸法精度は特に問わない。しかし、極微量成分の分析や定量分析等を行う上では、寸法精度は優れていることが好ましい。すなわち、溝の寸法精度は、操作の精度及び個々の分析用カートリッジ間の再現性を得るために、設計寸法に対し、幅及び深さが±5%以内、断面積が±7%以内であることが好ましい。また、高精度の定量分析を行うためには、幅及び深さが±2%以内、断面積が±4%以内であることがより好ましい。

## 【0080】

本実施形態の分析用カートリッジ1内における定量反応を、流量比を制御することによって各液体を一定比率で混合し、少なくとも一定時間以上連続的に反応する方法で行う場合は（本出願人による特願平10-181586号明細書、「

混合分析装置および混合分析方法」)、分析用カートリッジ1は、溝を有する板状部材100で作成され、検体用及び少なくとも1種類の試薬溶液用の各々の流路を有し、且つ、これらの流路が順次あるいは一度に合流した後、検出部を備えた流路に繋がっている流路を有し、さらに、流量を制御するための仕組みを有している。なお、流量とは、溝(キャピラリ)中を一定時間内に移動する液体の体積を意味する。

## 【0081】

(ペントについて)

本実施形態に用いるペント141には、分析用カートリッジ1内の液体は透過せず、気体、特に空気を透過するもので有れば、どのような物を用いても差し支えない。

分析用カートリッジ1内の液体が水溶液の場合は、疎水性の多孔性膜を用いることが好ましい。疎水性の多孔性膜をペントに適用すれば、液体はその表面張力のためペントを透過しないので、気体のみが透過することとなる。また、他の素材と比較して、液体が溢れ出す可能性がより低く、製造も容易である。なお、疎水性の有機ポリマーや無機素材からなる平板、シート、膜などに、数μmから1mm程度の小さな孔をあけたものも、ペントとして用いることが可能である。

## 【0082】

疎水性の有機ポリマーは、臨界表面張力が20℃で約40ダイン/cm以下であることが好ましく、例としては、ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)、シリコーン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリ塩化ビニル、ポリカーボネート、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリアリレート、ポリメチルベンテン、1,3-シクロヘキサジエン系重合体などがあげられる。

## 【0083】

逆に、分析用カートリッジ内の液体が疎水性の有機溶媒の場合は、親水性の多孔性膜が好適に用いられる。なお、親水性の高い素材からなる平板、シート、膜などに、水溶液の場合と同様の小さな孔をあけたものもペントとして用いることが可能である。

医療診断における分析では、分析用カートリッジ1内の液体は基本的には水を

主成分とする場合が多いので、ペントには疎水性の材質が用いられる。

【0084】

疎水性の膜材料としては、上述の疎水性の有機ポリマーが好適に使用される。

ただし、GOT/GPTやコレステロール量などの生化学分析においては、一般には血漿蛋白の吸着防止などのために、試薬に界面活性剤を添加することが多いので、その場合は、より疎水性の強い膜を使用する必要がある。

通常は、セルロースアセテート膜でも使用できる場合もあるが、界面活性剤が添加された試薬の場合には、PTFE、シリコーン、ポリエチレン等の疎水性の強い膜の方が、液体のペントからの漏出を防ぐ能力（耐水圧）が高く、好ましい。固体状の試薬をペントに乾燥固着する工程を考慮すると、界面活性剤入りの試薬に対して形状がより安定なPTFE膜等が、疎水性が高くより好ましい。

【0085】

高い圧力で液体を送液できることから、ペントの耐水圧は大きいほど好ましいが、 $100\text{ g/cm}^2$  以上が好ましく、より好ましくは $1000\text{ g/cm}^2$  以上、さらに好ましくは $3000\text{ g/cm}^2$  以上である。

膜の有する孔の平均孔径は約 $5\text{ }\mu\text{m}$ から $0.01\text{ }\mu\text{m}$ のものが使用できるが、孔径が小さいほど耐水圧が高くなり透過空気量が少なくなること、また、入手の容易さなどを考慮すると、 $0.05\sim0.5\text{ }\mu\text{m}$ が好ましい。なお、膜厚は $100\sim300\text{ }\mu\text{m}$ のものが好ましい。

【0086】

（送液制御装置について）

送液制御装置は、ペント141を通じた気体の出入りを許容又は規制できる構成であれば、特に限定されるものではない。

例えば、ペント141を通じた気体の出入りの許容又は規制を制御するバルブと、前記バルブに連結され、気体を供給又は吸引可能なポンプと、前記バルブをペント141を挟んでリザーバとは逆側の位置に連結するカップラーと、前記バルブと前記ポンプ及び前記カップラーとを互いに連通するチューブと、から構成される送液制御装置が、代表的な例としてあげられる。

【0087】

カッplerは、分析用カートリッジ1と気密性が保たれる形で密着する必要がある。そのため、カッplerの分析用カートリッジ1との接触面には、一般にOーリングに用いられるような素材でできたパッキングを備えるか、カッpler自身が、かかる密着性のよい気密性の高い素材であることが必要である。また、Oーリングのような素材でできたパッキングを、分析用カートリッジ1側に装着してもよい。

## 【0088】

前記のような素材としては、一般に合成ゴム素材があげられる。例えば、エチレンプロピレンゴム、シリコーンゴム、ニトリルゴム、クロロプロレンゴム、イソブレンゴム、ブタジエンゴム、スチレンブタジエンゴム、ブチルゴム、エチレンプロピレンゴム、ウレタンゴムなどである。

また、ポンプは、必要な圧力が発生するものなら特に限定されない。一般には、加圧タイプのものがよく用いられるが、前述したように減圧タイプのポンプも用いることができる。なお、定量性が必要な場合には、マイクロシリンジポンプ、微小流量ペリスタポンプ、マイクロアクチュエーターによるリニアポンプなどが用いられる。

## 【0089】

## (電気的送液方法について)

上述のような気体の圧力差による液体の送液の一部を、キャピラリ中の液体に電界を印加する、電気泳動、電気浸透流等を利用した電気的な送液により行うこともできる(「キャピラリ電気泳動」講談社 等に詳しく記載されている)。電気浸透流は、キャピラリ内面表面のイオンの移動によってキャピラリ内の液体と一緒に移動するものであり、キャピラリがガラスやシリコンで形成される場合は、ガラス表面のケイ酸のプロトンなどが移動力となる。また、PMMAやPCなどの有機ポリマー等からなる平板状部材100で、キャピラリ内面に特別のイオン種が存在しない場合でも、キャピラリ内を流す液体の組成によっては、その液体中の電解質をキャピラリ内面に吸着させ、その電解質の移動により電気浸透流を生じさせることができる。安定した電気浸透流を発生させるため、キャピラリ内面の表面に、スルホン酸基やカルボン酸基を有する有機ポリマーをグラフト重

合などで付加してもよい。PMMAなどのカルボン酸エステルを有するものであれば、水酸化ナトリウム水溶液などで、溝表面を部分的に加水分解してカルボキシル基を露出させて、電気浸透流を安定化させることが好ましい。

## 【0090】

電気浸透流では、電圧の制御により、細かく即応的に、また、設定したプログラムに従って正確に流量を制御できて、分析用カートリッジ1内の反応や分離を精度良く制御可能であるので、電気浸透流の採用は好ましい実施態様の一つである。

電気浸透流を発生させる電源としては、高電圧電源装置（例えばModel HCZE-3 OPNO.25、松定プレシジョン、30kVまで印加可能）を用いるが、これはインターフェイスボード（例えば、DAQCard-1200, CB-50コネクターブロック、ナショナルインスツルメント社製）を介して、外部のコンピューターから出力制御できる。電圧の印加タイミング等のプログラムは、例えばNI-DAQドライブソフトウェア（LabVIEW）などで作製できる。

## 【0091】

送液のための電気泳動や電気浸透流を形成するため、溝を有する平板状部材100の溝部分やカバーシート130に接するように、あるいは、溝の端部または途中に設けられたりザーバ（試薬、検体、緩衝液、廃液などを入れる）に接するように、金属針の電極、導電性インクで印刷した電極、又は金属製ハトメを挿入した電極を設ける必要がある。

## 【0092】

金属針を挿入する場合は、径が0.1~1mmの平板状部材100の溝の近傍まで達する長さの白金や銅などの針を、適当な支持体等を使用して導入導出孔内に固定する。導電性インクで印刷した電極の場合は、金、銅、ニッケル、カーボンブラック、グラファイト等の微粒子を含有したインクを、真空蒸着やスパッタ製膜の場合は金や白金を、いずれの場合も孔内壁全面または一部に、平板状部材100の溝の近くに達する深さまで、印刷あるいは蒸着する。この際、孔をテーパ状にしておけば、平板状部材100を傾げることなく内壁に電極を形成することができる。金属製ハトメ（つば付き円筒）の場合は、貫通孔の内壁に密着す

る外径で、平板状部材100の溝の近くまで達する長さのものを用いる。材質は特に限定されるものではないが、電極上での反応を避けるために、白金メッキした真鍮、銅、ニッケル等が好ましい。ハトメの「つば」の部分には、ハトメと平板状部材100上の配線との通電性を良くする効果がある。

## 【0093】

また、上記電極以外に、分析用カートリッジ1を装着する分析装置内の電源端子と連結するための電極及びそれらの電極間のリード線も、導電性インク、真空蒸着、スパッタ製膜で形成できる。また、銅板等の薄板を張り付けておいて、エッチングで配線パターンを形成したり、パターン形成した銅箔等を平板状部材100上に転写あるいは張り付けしても形成できる。いずれの場合でも、高電圧を印加した際の発熱が、電気泳動に影響をおよぼさない程度に抑えられるように、材質と大きさを選ぶことが必要である。

## 【0094】

## (試薬について)

試薬溶解液や検体希釈液などは、分析において数十μl程度以上必要な液体試薬であるので、前述したピローパックの様な袋状のものに封入して、分析用カートリッジ内に装着することができる。袋の材質は、中の液体によって変質せず、且つ容易に開封して分析用カートリッジ1のキャビラリーやリザーバ内へ内容物を漏出できるものであればよい。試薬の安定性から、有機ポリマーからなる袋、アルミ蒸着した有機ポリマーからなる袋、多層構造を有する袋等が好ましい。

## 【0095】

前記袋の開封方法は、図3に示したような突起物により袋を破る方法でもよいし、蓋に相当する部分を押したり又は引いたりして袋本体から外すことによって開封する方法でもよい。なお、前記袋を開封するための機構は、分析装置側に備えられていてもよいし、使用直前に分析作業者が開封操作を行ってもよい。

一方、分析用カートリッジ1内に固体状の試薬160を封入する方法としては、溶液状の試薬を、ドットプロッターのような装置で、リザーバ内又はリザーバを覆うベント141に点状に付着させ乾燥させた後に、カバーシート130と張り合わせる方法があげられる。また、溝を備えた平板状部材100と張り合わせ

る前のペント用の膜140のリザーバと相対する位置に、点状に付着させ乾燥した後、ペント用の膜140を平板状部材100及びカバーシート130と張り合わせる方法も用いられる。昨今のDNAチップの進歩により、1n1程度の極微量から、マイクロリットルオーダーの容量までを、CV値で数%以下で秤量する技術が完成している（例えば、BioDot社 Pixsys 3000等）ので、これらのドットプロッターを用いれば精度良く試薬を秤量して封入することができる。

## 【0096】

乾燥方法は自然乾燥でもよいし、凍結乾燥でもよい。生産性や、分析用カートリッジ1内での即時溶解性を考えると、凍結乾燥が好ましい。分析用カートリッジ1を傾けた場合でも流動しない程度であれば、生乾きの状態や、含水ポリマーや多糖の添加によってペースト状であってもよい。なお、固体状の試薬160が試薬溶解液に触れた際に、極短時間で溶解し均一溶液となりやすくするため、グルコースなどの单糖、シュークロースなどの二糖、デキストラン、ブルランなどの多糖、又は適当な分子量分布を持つポリエチレングリコール（PEG）等を、固体状の試薬160に添加することは好ましい。

## 【0097】

また、分析用カートリッジ1外で、試薬を必要量ずつ凍結乾燥し、又は固体状の試薬を錠剤にし、リザーバに封入してもよい。ただし、生産性からは、溶液状の試薬を用いた前記の方法が好ましい。

## （検体について）

本実施形態においては、血液は、血漿、血清、全血等、どのような形態でも検体として用いることが可能である。検体が血漿又は血清の場合は、血球を分離する際のロスがないため、実際に分析に必要な検体量は、 $1\mu 1$ 以下の極わずかな量でよい。一般に、生化学検査を行う際には、全血から血球を除いて血漿とする必要がある。したがって、分析用カートリッジ1に全血を直接装入する場合には、数十 $\mu 1$ 程度の検体量が好ましい。全血から血漿を得る方法としては、分析用カートリッジ1を遠心分離機にかけて、分析用カートリッジ1内で遠心分離を行う方法もあるが、より簡便には、血漿分離濾過膜に全血を通すことにより血漿を分離する方法が好ましい。血漿分離濾過膜としては、セルロース製のもの、テフ

ロン製のもの、ガラスフィルター等があげられる。このなかでは、ガラスフィルター（例えば、Whatman社製GF-D等）が血漿回収率の点から好ましい。

## 【0098】

一方、分析用カートリッジ1内で白血球数、赤血球数、血小板数等の計測を行う場合は、全血検体をそのまま希釀や溶血をさせて用いるので、上述のような血漿分離膜は必要ではなく、分析に必要な全血量も1μl程度の極微量でよい。

## (流量について)

検体や試薬の混合や希釀を主な目的とした流路部分の形状には、1本の流路に他の流路を合流させた形状や、1本の流路に複数本の流路を一ヵ所で合流させた形状が採用される。1本の流路に他の流路又は複数の流路を合流させ一本の流路とすることにより、混合操作や希釀操作を行うことが可能である。また、この時、各々の流量を変えることにより、異なった比率での混合や希釀も可能である。

混合や希釀の比率は、ポンプでの送液の場合には、合流する各流路の流量を機械的に変えることが可能であるし、また、電気浸透流での送液の場合には、合流する各流路の断面サイズや長さを変えたり、各流路への電圧のかけ方を変えたり、各流路キャピラリ内表面の荷電状態を表面処理等により変えることにより、合流する各流路の流量を変えることが可能である。空気圧での送液の場合は、各リザーバにかかる圧力差、液の粘性なども考慮した上で、流路の断面積や長さによる圧損を求めて、流路を設計することが好ましい。

## 【0099】

生化学検査項目のように、検体と試薬とを反応後、分離の必要なく検出ができる場合は、分離のために一定量秤取することなく、混合から反応、検出まで一貫した流路で連続的に処理することが可能である。一般に、例えば吸収波長の関係で検出すべき成分が他の夾雑物の妨害なく検出できる場合や、試料中の水酸基を酸化して生成したカルボニル基を分光光度計で検出するなどのように検出する物質が変化する場合では、分離操作を行うことなく、所定の流量比での混合、反応から検出まで一貫した流路で処理することができる。

## 【0100】

この、流量比で混合比率を規定し反応させる方法においては、混合や反応を長

時間連続的に行う必要はない。例えば、混合に10秒かかるとすれば、最低10秒間（通常はやや多めに20秒程度）検体と試薬との合流を行い、この検体と試薬との混合物を反応に十分な時間だけ溝を移動させ、その後に別の試薬との合流を同じく最低10秒間行えばよい。そして、反応に必要な時間だけ溝中を移動させた後に検出を行う。

## 【0101】

## (検出方法について)

検体中のトータルコレステロールやトリグリセライド、ビリルビンなどの量を直接定量する場合は、検出反応が終了した後の反応生成物を測定すればよい。いわゆるエンドポイントのみ測定すればいいので、検出は最低1回でよい。

一方、血中のGOT、GPT、 $\gamma$ GTP等、検体中の酵素活性を測定する場合は、検出は1回でもよいが、より正確を期すため、経時的に複数回の測定（検出）を行うことが好ましい（rate assay）。

## 【0102】

この場合は、最終反応液が流れる流路における複数点、すなわち、最後に混合された試薬との合流点からの距離（すなわち反応時間）が異なる複数の位置で、検出を行えばよい。そのために、検出装置内に複数の検出システムを備えて、その複数の検出システムを最終反応液の流路上に配置するか、または、検出システムが一つの場合には、検出（光学）装置又は分析用カートリッジ1を移動させる必要がある。

## 【0103】

本実施形態の分析用カートリッジ1においては、検体は、分離や他の試薬との反応が行われた後、分離や反応が行われた流路の下流側において、種々の方法で検出対象物質が検出される。

検出方法としては、光熱変換検出法（例えば、ぶんせきNo.4 280-284(1997)）、蛍光法、吸光度法、化学発光法などの光学的検出方法、検出用電極を用いた電気化学的検出方法、電気抵抗値変化による血球数測定方法、散乱による血球数測定方法、カウンティングイムノアッセイによる免疫的検出方法等が用いられる。

## 【0104】

化学発光法、蛍光法は、検出対象物質が酸化剤などの触媒の存在により励起状態の化合物となり、この状態から基底状態に変化するときのエネルギー（蛍光法の場合は、励起化合物が共存するエネルギー受容体にエネルギーをトランスファーして、このエネルギー受容体が励起状態から基底状態へ変化するときのエネルギー）が光として放出されるのを検出するものである。一方、吸光度法は、検出対象物質を含む溶液に光を入射して透過光強度を測定し、その入射光強度に対する透過光強度の比を求めるものである。感度的には一般に、吸光度法、蛍光法、化学発光法の順に高感度といわれる。

#### 【0105】

主な化学発光反応としては、ルミノール、ルシゲニン等による方法が古くから知られている。化学発光反応は、迅速で高感度であり、また、検出には光源を必要としないので、検出装置が比較的安価である等の利点を有する。しかし、発光の減衰が急速である、試薬が不安定である、バックグランドが高い等の欠点も有している。蛍光法も同様に反応系が古くから知られている利点はあるが、検出装置に励起光光源、励起光と蛍光とを分離する光学フィルター等が必要となる。

#### 【0106】

これら発光現象を利用する方法では、放射される光が四方に発散するため受光効率が良くなく、また、蛍光法の場合には蛍光を発する収率が低いなど、微量試料の検出における欠点を有している。吸光度法は、原理的に検出するのが入射光と透過光との比であるため、高精度の検出結果を得るために光路長を長くとる必要がある。しかし、溝の幅及び深さが $1 \sim 1000 \mu\text{m}$ 程度のキャピラリでは、分析用カートリッジ1の板面の表裏方向（角度は必ずしも分析用カートリッジ1の板面に垂直である必要はない）の、つまり、液体の流れと垂直又は斜め方向の光路長は、溝の深さ程度しか取れない。十分高濃度のものは、溝の深さ程度の光路長（分析用カートリッジ1の板面に垂直方向の光路など）でも検出可能であるが、低濃度の場合は困難である。低濃度の場合でも、液体の流れ方向に光路をとる（分析用カートリッジ1の板面内での光路）ことにより、 $1 \sim 10 \text{ mm}$ の光路長を確保できるので検出可能であるが、検出セルの構造が複雑となる欠点を有する。

## 【0107】

電気化学的方法としては、グルコース電極などの物質特異的な酸化還元電位を利用した電極が用いられる。

先述したように、溝の幅及び深さが1~1000μm程度のキャビラリでは、分析用カートリッジ1の板面の表裏方向（角度は必ずしも分析用カートリッジ1の板面に垂直である必要はない）の、つまり、液体の流れと垂直又は斜め方向の光路長は、溝の深さ程度までしか取れないが、光熱変換検出法を用いれば、この程度の光路長で十分高感度で検出対象物質の検出が可能である。光熱変換検出法を採用すれば、光路長を長く取るための複雑な流路構造を必要とせず、したがって分析用カートリッジ1を安価に製造することができ、好ましい。また、半導体レーザーとフォトダイオードとの組み合わせ等の、安価で簡単な光学系の検出装置で検出することが可能であり、好ましい。

## 【0108】

光熱変換検出法を用いた検出装置としては、検出対象物質が吸収する波長を有し、熱レンズを形成させるのに十分な出力を備えた励起光源が必要である。励起光源はキセノンランプなどから、必要とする波長の光をプリズムを用いて取り出してもよいし、検出対象物質を励起することが可能な波長を有するレーザーを用いてよい。レーザーとしてはHe-Neレーザー、Arレーザー、炭酸ガスレーザー、ヤグレーザーなども用いられるが、半導体レーザーを用いると検出装置を小型化でき、POC分析等の用途に適する。励起光、プローブ光ともにキャビラリ流路付近に焦点を結ぶようにするために、集光レンズが必要である。

## 【0109】

熱レンズによるプローブ光の変化は、フォトダイオード、CCDカメラ、光電子倍増管などで捉えられる。なお、フォトダイオードが検出装置の小型化には適している。

励起光はチョッパー等で1~10ミリ秒程度のパルス光にされ、そのチョッパーと同調するロックインアンプなどで、プローブ光の変化のみを取り出す。ロックインアンプは、単機能の半導体素子などで簡略化が可能である。また励起光のパルス化は、半導体レーザーを電気的に変調させてもよい。また、プローブ光の

検出の際、一般にはロックインアンプを用いるが、特開平9-229883号公報に開示される暗視野型光熱変換分光分析装置の方法を用いて、遮蔽板でポンプ光およびプローブ光の光軸付近の光束を遮蔽し、熱レンズによって発散されたプローブ光のみを検出する手段をとってもよい。あるいは、励起光のパルスに合わせて機能を絞ったLSIなどに置き換えててもよい。

#### 【0110】

検出対象物質は、励起光を吸収するものであれば何でもよいが、検体中の他の物質、特に励起光を吸収するものや、プローブ光を吸収する物質又はプローブ光の波長に蛍光などを持つ物質とは、光熱変換検出を行うまでに分離しておくことが必要である。励起光を吸収する度合いは、励起光を吸収する物質のモル吸光係数が1000から100,000程度あることが感度の点で望ましい。

#### 【0111】

励起光を吸収しない、あるいは、わずかしか吸収しない検出対象物質は、検出対象物質を基質とする酵素を用いた反応を組み合わせて、励起光を吸収する物質（可視光の場合は色素）に変換して測定する。あるいは、検出対象物質に対する抗体を用いて、励起光を吸収する物質、若しくは励起光を吸収する物質を反応生成物とする酵素で、その抗体または2次抗体を標識して、直接若しくは酵素反応の結果生じる励起光を吸収する物質を測定する。

#### 【0112】

例えば、検出対象物質として生物学的材料を検出する場合、検出対象物質を基質とする酵素反応を組み合わせて、最終的に以下の物質に変換することなども可能である(Aoyama,N. 臨床検査, 41:1014(1997))。すなわち、N-エチル-N-(3-メチルフェニル)-N'-アセチルエチレンジアミン(EMAE)、N-エチル-N-(3-メチルフェニル)-N'-スクシニルエチレンジアミン(EMSE)、N-エチル-N-(3-スルホプロピル)-3,5-ジメトキシアニリン(DAPS)、N-(3-スルホプロピル)-3,5-ジメトキシアニリン(HDAPS)、N-エチル-N-(2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル)-3,5-ジメトキシアニリン(DAOS)、N-(2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル)-3,5-ジメトキシアニリン(HDAOS)、N-(2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル)-3,5-ジメトキシアニリン(HSDA)、N-エチル-N-(2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル)-3-メチル

アニリン(TOPS)、N-エチル-N-(2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル)-3-メチルアニリン(TOOS)、N-エチル-N-(2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル)-3,5-ジメチルアニリン(MAPS)、N-エチル-N-(2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル)-3,5-ジメチルアニリン(MAOS)、N,N-ビス(4-スルホブチル)-3,5-ジメチルアニリン(MADB)、N,N-ビス(4-スルホブチル)-3,5-ジメトキシアニリン(DADB)等と4-アミノアンチピリンの縮合体である励起光を吸収する物質、若しくはビス{4-[N-3'-スルホ-n-プロピル-N-エチル]アミノ-2,6-ジメチルフェニル}メタン(Bis-MAPS-C2)、ビス{4-[N-3'-スルホ-n-プロピル-N-n-プロピル]アミノ-2,6-ジメチルフェニル}メタン(Bis-MAPS-C3)、ビス{4-[N-3'-スルホ-n-プロピル-N-n-ブチル]アミノ-2,6-ジメチルフェニル}メタン(Bis-MAPS-C4)等の励起光を吸収する物質である。

## 【0113】

次に、本発明の第二の実施形態の分析用カートリッジ2及び送液制御装置3を、図7に示す概念図を用いて説明する。ただし、説明を簡略化するために図示を省略した部分もある。

分析用カートリッジ2は次のものによって構成されている。すなわち、下面側に溝を有する平板状部材741、平板状部材741の下面に張り合わされた図示しないカバーシート、血漿、全血等の検体リザーバ710、検体希釈液リザーバ709、検体計量槽711、試薬溶解液リザーバ707、希釈検体混合槽712、測定項目1(例えばトータルコレステロール)の第一試薬リザーバ704、測定項目1の第二試薬リザーバ703、測定項目2(例えばグルコース)の第一試薬リザーバ706、測定項目2の第二試薬リザーバ705、廃液リザーバ701、702及び708、各リザーバ間を連通させるキャピラリ(実線で図示する)

である。

## 【0114】

また、送液制御装置3は、次のものによって構成されている。すなわち、各リザーバに装着されたカップラー721~727、三方バルブ731~737、空気加圧ポンプ751、及び前記各部材を連結するチューブ(実線で図示す)である。

各リザーバ701～709及び希釈検体混合槽712は、すべて、平板状部材741の貫通孔と、平板状部材741の下面に張られた図示しないカバーシートと、平板状部材741の上面に張られた図示しない疎水性ペント膜で構成されており、所定の容積を持つように作成されている。各試葉リザーバ703～706には、所定量の固体状の試葉（図示せず）が乾燥固着されている。

#### 【0115】

試葉溶解液リザーバ707には、試葉溶解液（測定項目1及び測定項目2に共通のバッファーで、界面活性剤などの水溶液）が充填されている。これは、試葉溶解液が封入されたピローパックから、図3に示したシステムにより行われるものであって、その機構の説明及び図7における図示は省略する。同様に、検体希釈液リザーバ709には、検体希釈液が封入されたピローパックから検体希釈液（バッファーであり、界面活性剤を添加する場合や、試葉溶解液とほぼ同様の組成の場合もある）が充填されている。検体リザーバ710は貫通孔で形成され、分析用カートリッジ2外から血漿を装入する（血漿分離膜を介して全血を添加してもよい）。

#### 【0116】

検体計量槽711は貫通孔ではなく（貫通孔であってもよいが、デッドスペースをなくすという点から貫通孔でない方が好ましい）、他の流路と深さが同じで、幅が広い溝であり、廃液リザーバ708へ連通する側流路との分岐点までを、所定の容積、例えば0.7μlとなるように製作されている。先にも述べたように、標準液を検体と同じ計量槽及び流路を通すことで、この容積や流路の誤差は補正できる。

#### 【0117】

全リザーバ701～710、及び希釈検体混合槽712には、カップラー721～727が、疎水ペント膜の上から装着されている。図7においては、説明の便宜上、送液制御装置3は分析用カートリッジ2から離して図示したが、分析時には、分析用カートリッジ2と送液制御装置3の各カップラー721～727とは、適切なパッキングなどを介して密着している。

#### 【0118】

各カップラー721～727は、外部に開とすることができる三方バルブ731～737を介して、チューブによって、空気加圧ポンプ751に接続されている。なお、空気加圧ポンプ751は減圧ポンプでもよい。なお、以降、これらの三方バルブ731～737について「閉」と記載したときには、カップラー側のチューブを閉としたことを意味する。

#### 【0119】

空気加圧ポンプ751及び各三方バルブ731～737は、磁気テープなどでチップに記録された情報に従って、分析装置本体のコンピュータによって制御されている。

以下、時系列的に作動を説明する。三方バルブ731～737が閉となっている。次に、三方バルブ732を外部に開とし、三方バルブ733を空気加圧ポンプ751からの圧が試薬溶解液リザーバ707用のカップラー723に伝わるよう開とする（以降、「空気加圧ポンプ751とカップラー723との間を開とする」と表す）。そうすると、試薬溶解液が各試薬リザーバ703～706へ充填されて行く。途中の流路及び試薬リザーバ内703～706の空気は、ベントにより外部へ排出されるが、試薬溶解液はベントにより止まる。つまり、一定体積の試薬溶解液が各試薬リザーバ703～706に充填されることになる。各試薬リザーバ703～706に凍結乾燥され固着されていた固体状の試薬は直ちに溶解され、均一な試薬溶液となる。ついで、三方バルブ732、733を閉とする。

#### 【0120】

次に、空気加圧ポンプ751とカップラー726との間が開となるように三方バルブ736を切り換え、三方バルブ734を外部に開とすると、検体リザーバ710中の検体が、検体計量槽711を通って廃液リザーバ708に流れる。検体計量槽711が血漿で満たされるのに十分な時間送液を行った後、三方バルブ734及び736を閉とする。ついで、三方バルブ735により空気加圧ポンプ751とカップラー725との間を開とし、三方バルブ737を外部に開とすると、検体希釀液リザーバ709中の検体希釀液は、検体計量槽711中の血漿を押し流し混合しながら、希釀検体混合槽712へ流れ込む。流路途中の空気はベ

ントを通って外部へ排出され、希釀検体混合槽712が混合液（希釀検体）で満たされれば、ペントにより止められるため、自動的に混合液の流入は停止する。希釀検体混合槽712は、検体を所定の希釀率に希釀できるように、検体計量槽711との容積比率を設定して製作してある。こうして所定の希釀率で希釀された検体が、希釀検体混合槽712に溜まる。ついで一旦全ての三方バルブ731～737を閉とする。

#### 【0121】

この後、三方バルブ732及び737を、空気加圧ポンプ751からの圧がカップラー722及び727に伝わるように開とし、三方バルブ731を外部に開とすると、廃液リザーバ701及び702に向かって、希釀検体と各試薬溶液とが流れる。この際の流速は、溝の圧損（溝の断面積と長さ及び各液の粘度等によって決まる）、各カップラー内の空気圧などによって、所定の値にすることができる。希釀検体と各試薬溶液との混合比は、この流速比によって一義的に決定する。つまり、所定の混合比を流量比で決定できる。第一試薬溶液と希釀検体との分岐点から、第二試薬溶液との合流点までが、第一試薬溶液の反応時間であり、第二試薬溶液との合流点から分析のための図示しない検出点までが、第二試薬溶液の反応時間である。この反応時間は、流路の長さと流速とを所定の値にすることで、調節可能である。

#### 【0122】

検出法は、熱レンズ検出法（光熱変換検出法）や蛍光法など、微細な溝中の液体の分析に適したものならば特に限定されるものではない。光学的な検出法は、カップラーで被われない流路で行うことが好ましい。すなわち、図7の例では、第二試薬溶液が希釀検体と第一試薬溶液との混合物と合流する点から廃液リザーバまでの間で、且つカップラー722及び721で被われていない流路で行うことが好ましい。

#### 【0123】

##### 実験例1（疎水性膜の耐水圧の測定）

疎水性膜の、各種材質及び平均孔径における耐水圧を測定した。測定のための実験装置は図8に示すように、膜800をセットしたディスポーザブルのフィル

ターホルダー810を、内径5mmφのシリンジ820の先に取り付けたものを用いた。膜800の有効径は3mmφである。なお、図8の(b)は(a)のフィルターホルダー810及びシリンジ820の先端部の拡大断面図である。

## 【0124】

耐水圧の測定は、まずシリンジ820に試験液830を入れて、シリンジ820を先端部を上方に向けて直立させた状態で、天秤840の上に押し付けることにより行う。シリンジ820内の空気は膜800を通って外部に押し出されるが、さらに押し付けて圧を徐々に上げていくと、試験液830が膜800からしみ出し始めるので、この時の天秤840の示す数値を読み取った。測定はそれぞれ10回行い、その平均値を耐水圧とした。

## 【0125】

試験液830は、精製水(日本薬局方製)と、界面活性剤を含有するトータルコレステロール検出キット(商品名 コレステロールE-HAテストワコー(和光純薬(株)製))の試薬溶液とについて行った。また、膜800は、厚さ150μmのPTFE膜及びセルロースアセテート膜で、膜800の有する孔の平均孔径は、PTFE膜、セルロースアセテート膜共に0.5μm及び0.1μmである。その結果を表1に示す。

## 【0126】

## 【表1】

膜材	PTFE				セルロースアセテート	
	孔径 <sup>1)</sup>		試験液		耐水圧 <sup>2)</sup>	
孔径 <sup>1)</sup>	試験液	水	試薬液	水	試薬液	
孔径 <sup>1)</sup>	0.5		0.1		0.5	0.1
試験液	水	試薬液	水	試薬液	水	試薬液
耐水圧 <sup>2)</sup>	3432	1731	5648	3662	37	12

1) 単位: μm

2) 単位: g/cm<sup>2</sup>

## 【0127】

膜800の材質、平均孔径にかかわらず、水に比べ界面活性剤を含有する試薬溶液の場合は、耐水圧が大幅に低下した。また、平均孔径が小さいほど耐水圧は高かった。

一方、材質に着目すると、PTFEでは試薬溶液の場合でも各平均孔径で高い耐水圧を示し、ペント用の膜として十分な性能を有していた。それに対して、セルロースアセテートは耐水圧は低く（疎水性が十分でなく）、ペント用の膜としては好ましくなかった。

## 【0128】

## 【実施例】

## (実施例1)

血清中のトータルコレステロールの定量分析を、トータルコレステロール検出キット（商品名 コレステロールE-HAテストワコー（和光純薬（株）製））の二つの試薬、試薬溶解液、及び検体希釈液を封入した分析用カートリッジを使って行った例を示す。なお、送液としては、電圧の印加による電気浸透流による方法を用いて、液体の流量制御をしながら分析を実施した。

## 【0129】

使用した分析用カートリッジ4と、分析の内容を、図面を参照しながら説明する。図9は、平板状部材900の流路パターンを示す図であり、図10は、図9の平板状部材900の背面（溝を備えていない面）を示す図であり、図11は、図10のa-a'線部分で横断した平板状部材900の試薬リザーバ908部分の断面図であり、各リザーバの構成を説明するための例としてあげたものである（他のリザーバもほぼ同様の構成である）。

## 【0130】

分析用カートリッジ4は、射出成形で成形したPMMA製の厚さ2mmの、溝を有する平板状部材900に、厚さ0.3mmのPMMAカバーシート930を張り合わせたものを用いた。

溝a～mはすべて、幅、深さとも50μmで、検体計量槽Aは、径が2mmφで深さが50μmである。また、リザーバ（液だめ）901～910は、径が2

mm  $\phi$  の貫通孔で構成されている。

【0131】

リザーバ901～910のそれぞれの開口部911～920のうち、開口部912, 914, 915, 917～920は、PTFE多孔性膜940に覆われていて、該PTFE多孔性膜940によりベントが構成されている。PTFE多孔性膜940としては、アドバンテック東洋株式会社製の孔径0.1  $\mu$ m（品番T010A047A）のものを用い、平板状部材900への張り付けは、両面テープ（日東電気工業株式会社製シリコンゴム接着用両面テープ No. 5302A）により行った。さらに、前記ベントの周辺に設けられたカップラー取付け棒962に、カップラー960が取り付けられていて、カップラー取付け棒962に備えられたOーリング963が、カップラー960とカップラー取付け棒962との間に介在することにより、カップラー960が気密性を保たれつつ密着されている。それぞれのカップラー960には、チューブ961により図示しない三方バルブが連結されている。そしてさらに、各三方バルブは、図示しないチューブにより、図示しない加圧ポンプに連結されている。

【0132】

また、図10, 図11に示すように、電気浸透流による送液のため、電圧印加用の配線970が導電ペーストのスクリーン印刷で形成されている。リザーバ908の内壁もスルーホール印刷法で配線970が印刷してある。なお、スルーホール印刷法とは、近年多層プリント基板の裏表の導通のために開発された方法で、本実施形態の平板状部材900にもこの技術が応用できる。

【0133】

試薬リザーバ908及び909のPTFE多孔性膜940には、それぞれトータルコレステロール検出キットの試薬A及び試薬Bを乾燥して固体状にしたもの950が固着されている。PTFE多孔性膜940へ固体状の試薬950を固着する方法としては、試薬を少量の溶剤に溶解した溶液を、分注装置（例えば、Picosys3000 BioDot社製など）で適当量PTFE多孔性膜940上に滴下し、乾燥させる方法により行う。

【0134】

リザーバ901には、検体を希釈する緩衝液を約100μl封入したピローパック（図示せず）を挿入し、また、リザーバ906には、固体状の試薬950を溶解するための試薬溶解液を約100μl封入したピローパック（図示せず）を挿入する。分析時には、分析用カートリッジ4を装着する分析装置に組み込まれた図示しないプッシュロッドにより前記ピローパックが破られ、内容液がリザーバ902及び907に流し込まれる。

#### 【0135】

リザーバ903には、検体の血球を分離するための図示しないフィルター（Wh atman 社製GFD）が取り付けられている。分析時には、採取した検体をリザーバ903に滴下し、リザーバ903を加圧ポンプにより加圧することにより、血球が濾過された血漿を検体計量層Aに流し込む。

以下に、分析の手順を説明する。

##### 1) 検体のサンプリング

被験者から検体（血液）を50μl採取し、リザーバ903に滴下する。

##### 2) 分析用カートリッジ4のセッティング

分析用カートリッジ4を、検出装置や分析用カートリッジ4の種々の操作をする機能を備えた分析装置に装着する。

##### 3) リザーバ907の三方バルブを開とし、リザーバ902～905, 908～910の三方バルブを閉として、リザーバ906の試薬溶解液の入ったピローパックを分析装置のプッシュロッドで破り、試薬溶解液をリザーバ907に流し込む。

##### 4) 試薬溶液の調製

リザーバ908, 909の三方バルブを開として、リザーバ907を加圧して、試薬溶解液をリザーバ908, 909に満たし、固体状の試薬950を溶解する。このとき、リザーバ908, 909内の空気はPTFE多孔性膜940を通じて排出されるが、試薬溶解液は疎水性のPTFE多孔性膜940から外には漏出しない。その結果、リザーバ内には一定量の試薬溶解液が導入されるので、一定濃度の試薬溶液が調製される。最後に通電のため、リザーバ910の三方バルブをわずかに開として、溝Mを液体で濡らしておく。

## 5) 検体の濾過と計量

リザーバ907～910の三方バルブを閉とし、リザーバ904の三方バルブを開として、リザーバ903を加圧し、検体の血球を濾過しながら検体計量槽Aに検体を満たし、0.157μlを秤取する。余分な検体は、廃液リザーバ904に溜まる。

## 6) 検体の希釈

リザーバ903, 904の三方バルブを閉とし、リザーバ902の三方バルブを開として、リザーバ901の検体希釈液の入ったピローパックを、分析装置のプッシュロッドで破り、検体希釈液をリザーバ902に流し込む。次に、希釈槽905の三方バルブを開として、リザーバ902を加圧して、検体計量槽Aの検体と共に検体希釈液を、容量6.28μlの希釈槽905に流し込む。このとき、希釈槽905内の空気は、PTFE多孔性膜940を通じて排出されるが、検体希釈液は疎水性のPTFE多孔性膜940から外には漏出しない。こうして、希釈槽905には0.157μlの検体と6.126μlの希釈液とが導入され、40倍に希釈された希釈検体が調製される。最後に通電のため、リザーバ907の三方バルブをわずかに開として、溝fを液体で濡らしておく。

## 7) 送液、反応及び検出

リザーバ902の三方バルブを開として、リザーバ905, 908～910の三方バルブを開とし、それぞれのリザーバに電圧を印加して、発生する電気浸透流で各液を送液し混合、反応させる。それぞれの印加電圧は、検体希釈液と二つの試薬溶液との所定の混合比に相当する流量になるように調整しておく。反応生成物は、分析装置に組み込まれた熱レンズ検出装置の検出部Dで定量的に検出される。反応が終了した廃液は、廃液リザーバ910に溜められ、分析用カートリッジ4の外には出ない。

## 【0136】

## (実施例2)

実施例1と同様に、血清中のトータルコレステロールの定量測定を、トータルコレステロール検出キット（商品名 コレステロールE-HAテストワコー（和光純薬（株）製））の二つの試薬、試薬溶解液及び検体希釈液を封入した分析用

カートリッジを使用して、送液法として空気加圧による方法を用いて、液体の流量制御をしながら分析した例を示す。

## 【0137】

分析用カートリッジ5は、電極及び配線を備えていないことを除いては、図9, 10, 11, のもの(実施例1)と全く同様のものを用いたので、本実施例においても図9, 10, 11を使用して説明する。また、分析における種々の操作、手順も、実施例1とほぼ同様であるので、以下に、分析の手順を相違点のみ説明する。

1) ~ 3)

実施例1と全く同様である。

## 4) 試薬溶液の調製

実施例1と同様であるが、溝mを液体で濡らす操作は行わない。

## 5) 検体の濾過と計量

実施例1と全く同様である。

## 6) 検体の希釈

実施例1と同様であるが、溝fを液体で濡らす操作は行わない。

## 7) 送液と反応、検出

リザーバ902の三方バルブを開、リザーバ910の三方バルブを開として、リザーバ905, 908, 909の三方バルブに所定の空気圧をかけて液体を送液し、所定の割合で混合、反応させる。それぞれの混合比率は、加圧する圧力で調整する。反応生成物は、分析装置に組み込まれた熱レンズ検出装置の検出部Dで定量的に検出される。反応が終了した廃液は、廃液リザーバ910に溜められ、分析用カートリッジ5の外には出ない。

## 【0138】

## 【発明の効果】

以上説明したように、本発明の分析用カートリッジを使用すれば、微量の検体及び試薬により、簡便に、短時間で且つ低コストで、POC分析等を行うことができる。また、分析担当者が分析時に行う試薬の管理、保守を軽減できる。さらに、検出反応の制限が少なく、同時に多項目の分析が可能である。

【0139】

また、本発明の送液制御装置によれば、前記分析用カートリッジ内の検体、試薬溶液等の液体の送液を、高精度に制御することが可能であり、なおかつ、該送液制御装置は安価に製造することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

臨床診断の生化学項目を測定する場合の分析用カートリッジの流路パターンを示す図である。

【図2】

図1の分析用カートリッジのリザーバ部分の部分縦断面図である。

【図3】

液体を封入したピローバックを破って、内容液を分析用カートリッジのリザーバに装入する様子を示す説明図である。

【図4】

内側に固体状の試薬を固着したペント用の膜を、平板状部材に張り合わせる工程を説明する図である。

【図5】

図4に示された工程により作成した分析用カートリッジの外観を示す斜視図である。

【図6】

図1の流路パターンを有する平板状部材における、カップラーを装着する位置の一例を示した図である。

【図7】

本実施形態の分析用カートリッジ及び送液制御装置の構成を説明する概念図である。

【図8】

疎水性膜の耐水圧を測定する実験装置を示す図である。

【図9】

本発明の一実施形態の分析用カートリッジを構成する平板状部材の流路バー

ンを示す図である。

【図10】

図9の平板状部材の背面（溝を備えていない面）を示す図である。

【図11】

図10のa-a'線部分で横断した平板状部材の断面図である。

【符号の説明】

100, 741, 900…平板状部材

101~108, 110, 111a~122c, 701~710, 712, 9

01~910…リザーバ

109…計量槽

711, A…検体計量槽

150…キャビラリ

911~920…開口部

141…ペント

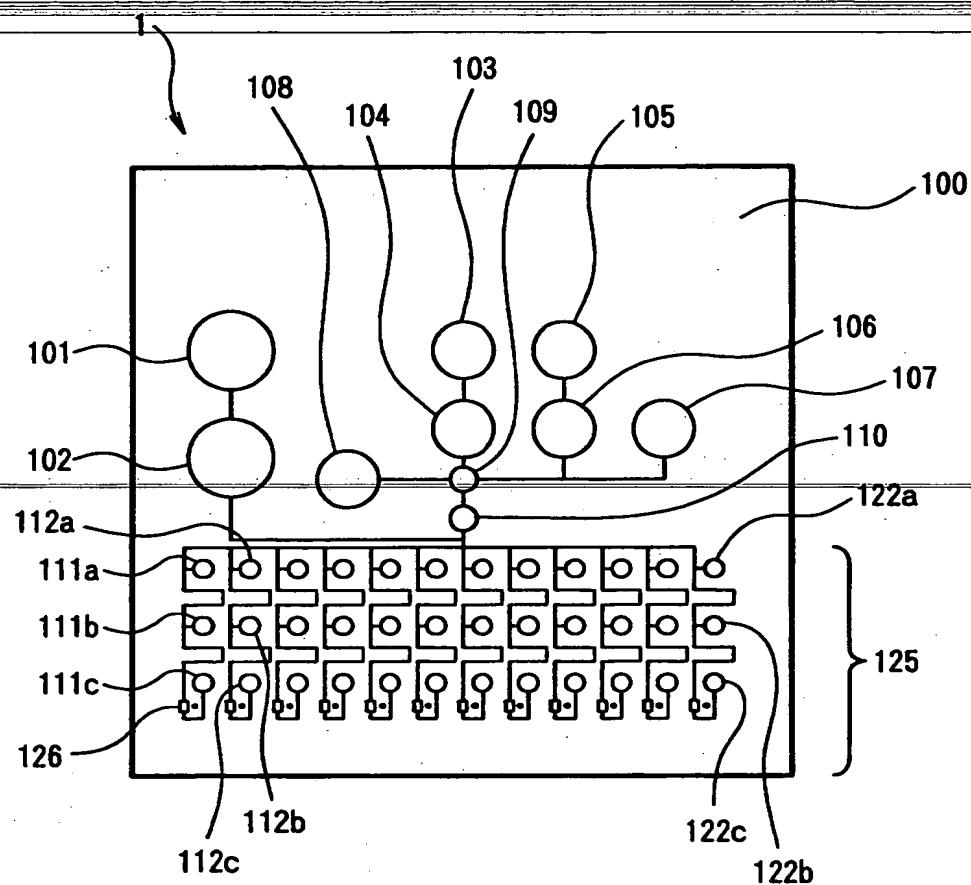
140, 940…膜

160, 950…固体状の試薬

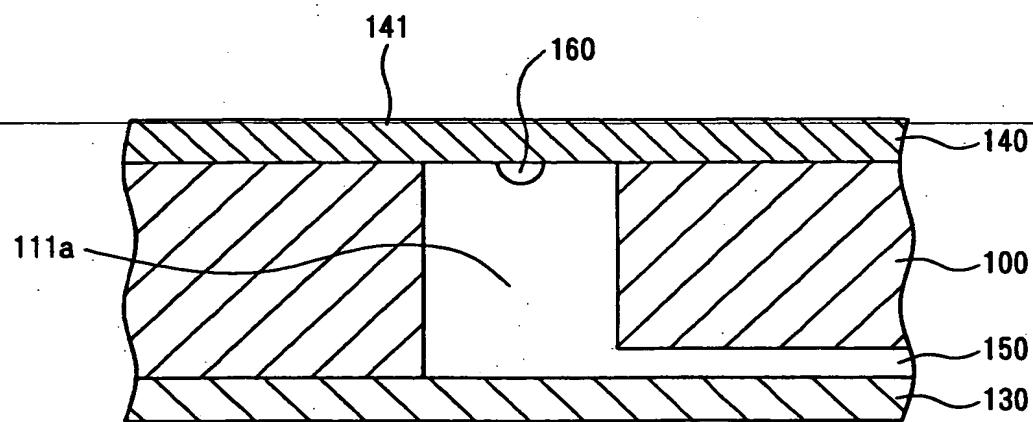
731~737…三方バルブ

【書類名】 図面

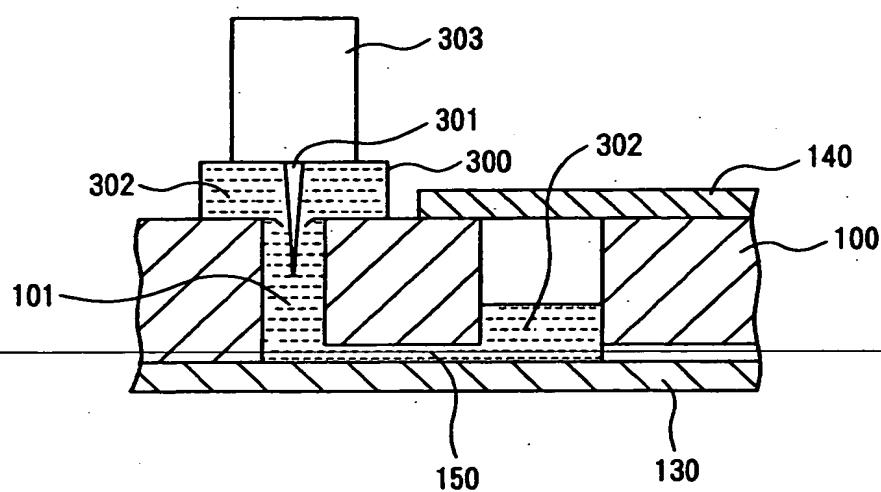
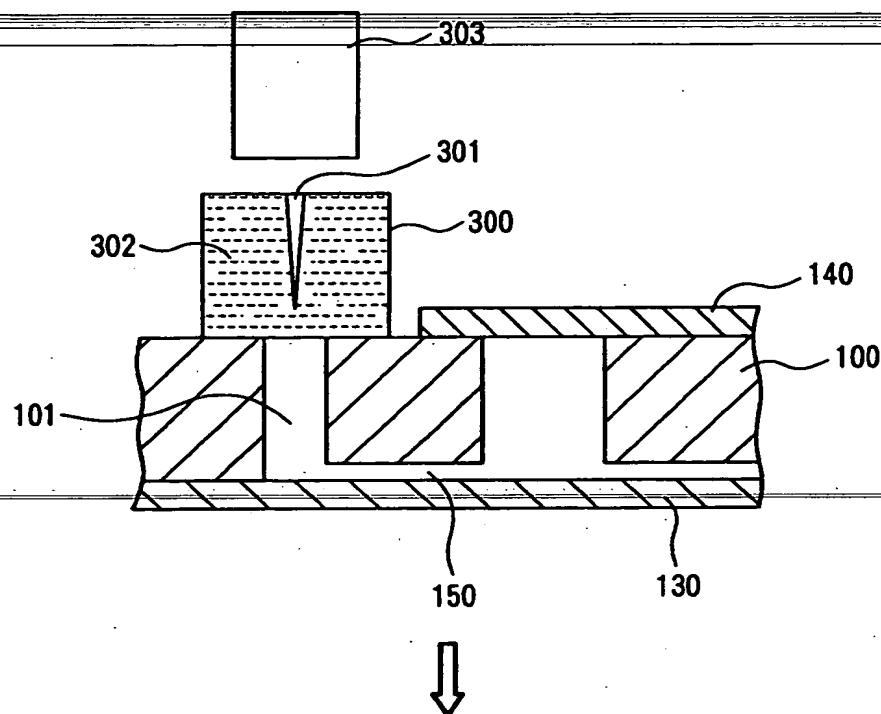
【図 1】



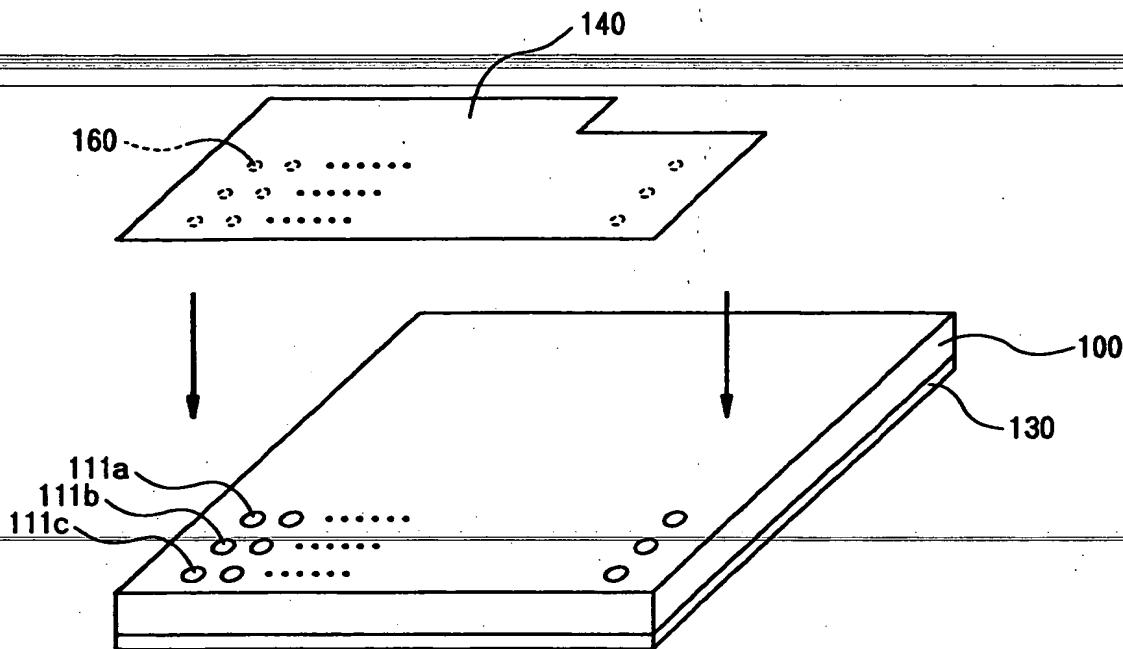
【図 2】



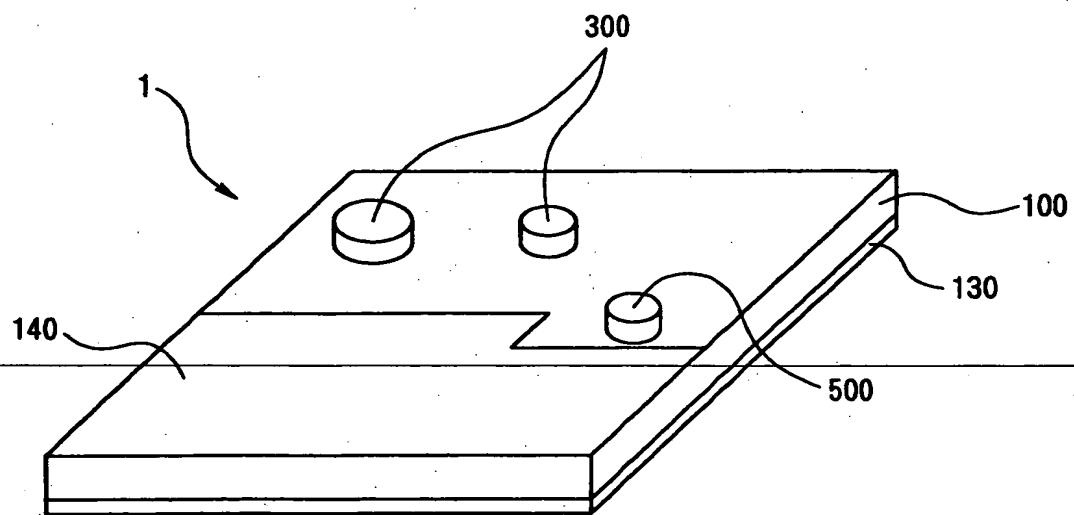
【図3】



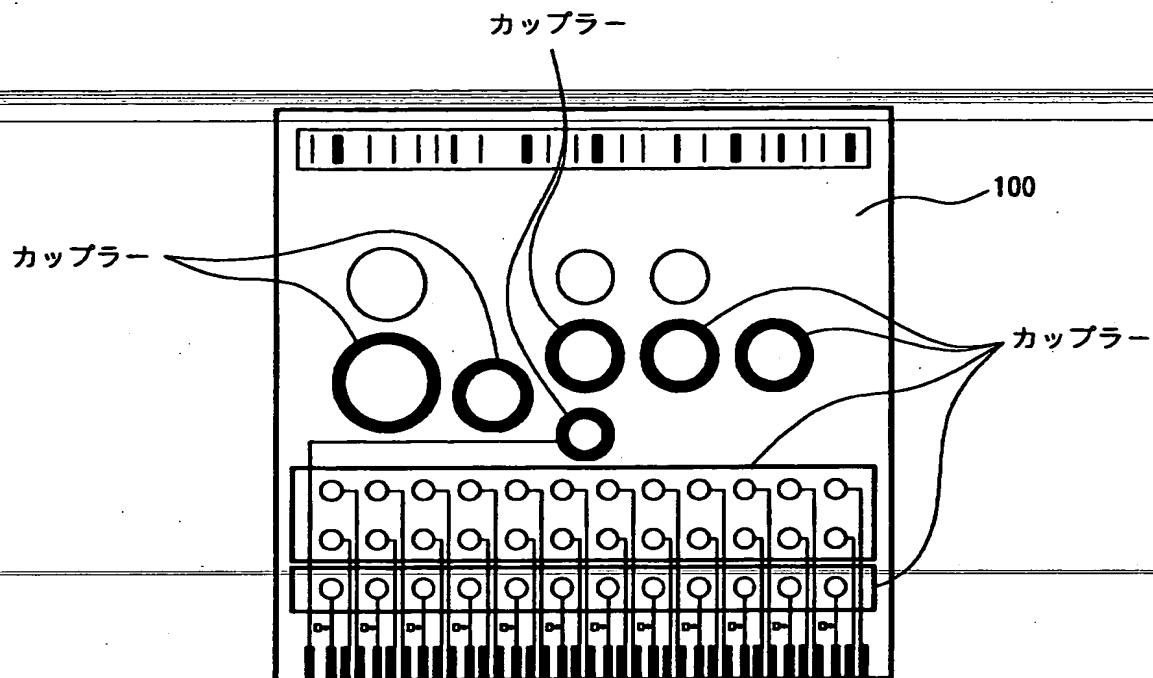
【図4】



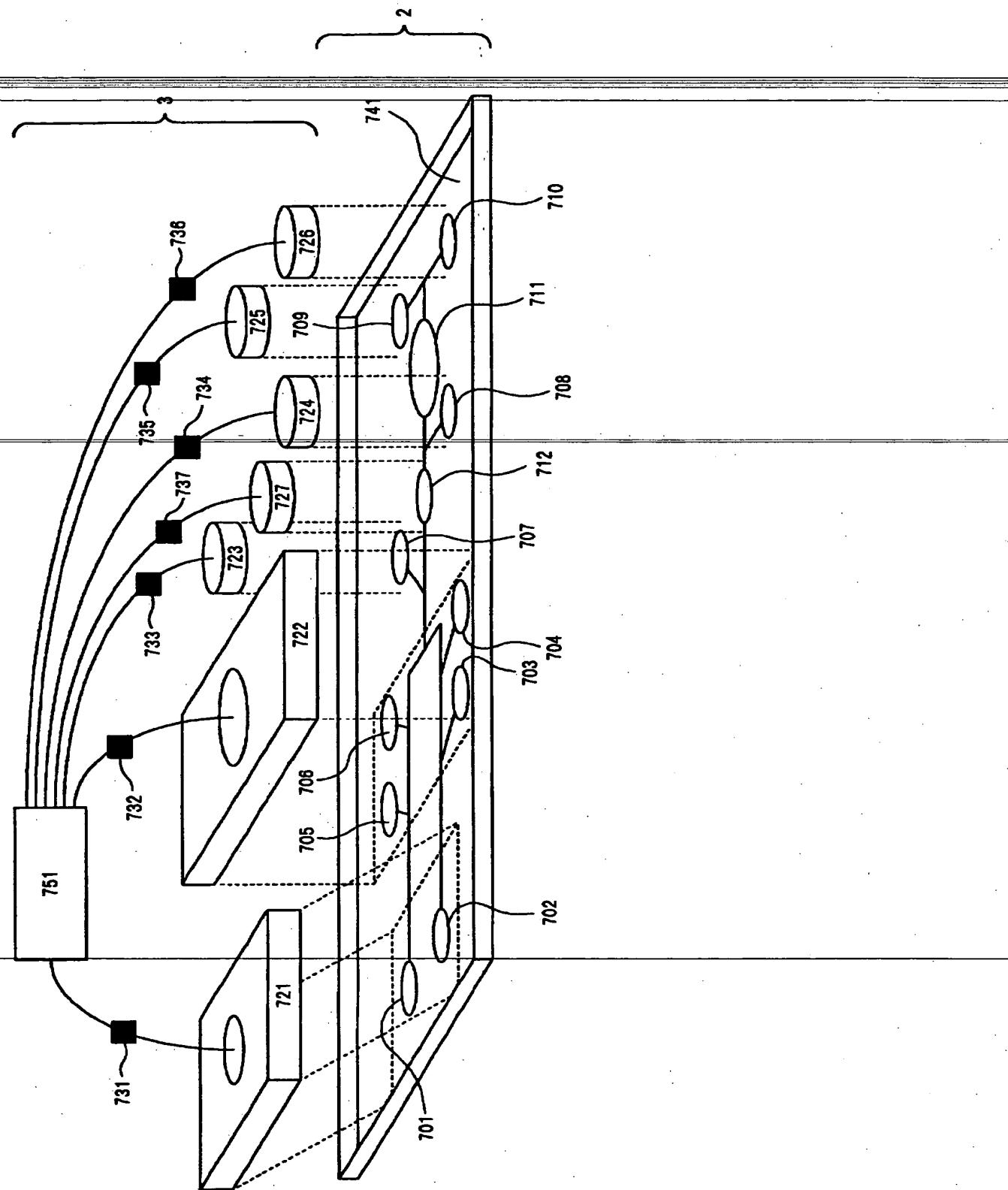
【図5】



【図6】

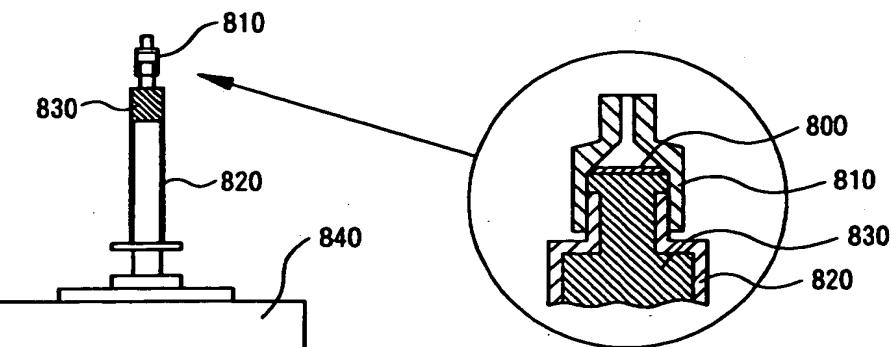


【図7】

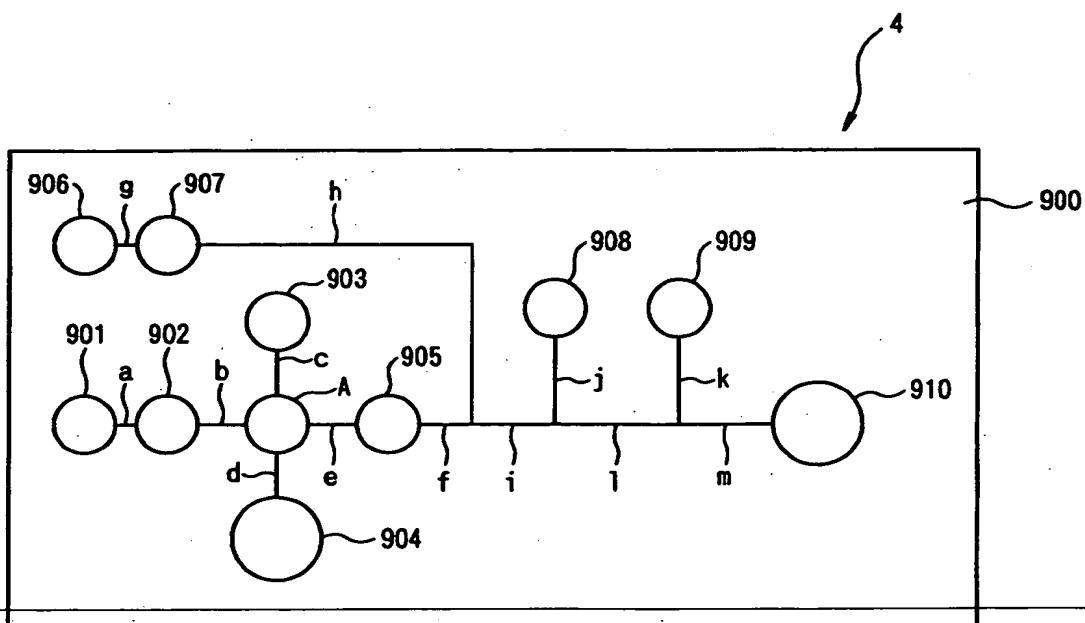


【図8】

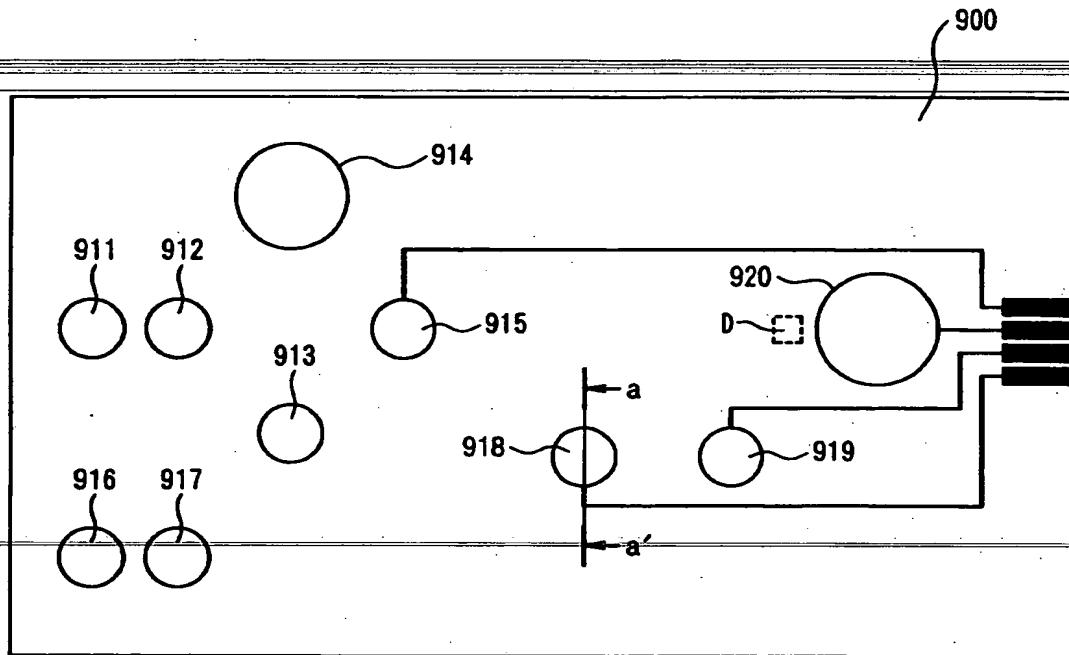
(a) (b)



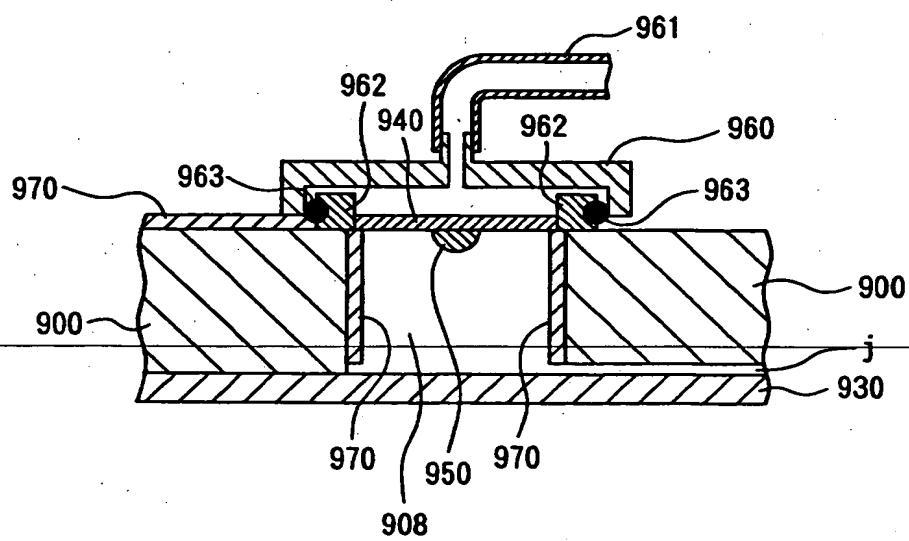
【図9】



【図10】



【図11】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 検体及び試薬の必要量が微量で、メンテナンスの必要のない、POC分析に適した分析用カートリッジと、その送液制御装置を提供する。

【解決手段】 複数のリザーバとこれらリザーバ間を連通させるキャピラリとを有する分析用カートリッジを、分析に必要な試薬を該分析用カートリッジ内に備えると共に、該分析用カートリッジの外部へ通じる開口部を前記リザーバに設け、気体は透過し液体は透過しない疎水性膜からなるベントで該開口部を覆った構成とした。また、前記分析用カートリッジに取り付けられ、前記キャピラリを通じての任意の前記リザーバ間の液体の送液を制御する送液制御装置を、前記ベントを通じた気体の出入りを許容又は規制することにより、前記キャピラリを通じての前記液体の前記リザーバへの流入又は前記リザーバからの流出を行うようになっている送液制御装置とした。

【選択図】 図7

出願人履歴情報

識別番号 [000000033]

1. 変更年月日 1990年 8月16日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号

氏 名 旭化成工業株式会社